

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 1 月 29 日 (29.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/009556 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 217/24,  
401/10, 401/12, A61K 31/472, 31/4725, 31/496, 31/5377,  
A61P 3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 17/02, 19/02, 25/14, 25/16,  
25/28, 29/00, 37/00, 43/00329-0101 栃木県 下都賀郡 野木町友沼 6 4 1 8-1 6  
Tochigi (JP). 安楽 剛 (ANRAKU, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒  
329-0115 栃木県 下都賀郡 野木町野渡 6 4-7-1 0 5  
Tochigi (JP). 石川 紅美 (ISHIKAWA, Kumi) [JP/JP]; 〒  
320-0804 栃木県 宇都宮市 二荒町 5-8 Tochigi (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009332

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 23 日 (23.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

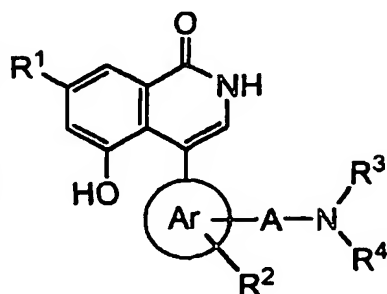
(30) 優先権データ:  
特願2002-214673 2002 年 7 月 24 日 (24.07.2002) JP(74) 代理人: 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東  
京都 千代田区 九段北 3 丁目 2 番 2 号 九段ビル 7 階  
Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林  
製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都 千代田区 神田駿河  
台 2 丁目 5 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ): 志賀 太  
(SHIGA, Futoshi) [JP/JP]; 〒329-0100 栃木県 下都賀  
郡 野木町御手洗 2 3 9 9-1 Tochigi (JP). 神田 貴博  
(KANDA, Takahiro) [JP/JP]; 〒323-0820 栃木県 小山市  
西城南 5-1 2-1 0-B 2 0 1 Tochigi (JP). 木村 哲也  
(KIMURA, Tetsuya) [JP/JP]; 〒306-0032 茨城県 古河市  
大手町 7-8 Ibaraki (JP). 高野 安雄 (TAKANO, Yasuo)  
[JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県 加須市 久下 6-4-1 4  
Saitama (JP). 石山 順一 (ISHIYAMA, Junichi) [JP/JP];  
〒336-0001 埼玉県 さいたま市 常盤 2-1-8-7 0 5  
Saitama (JP). 河合 智之 (KAWAI, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 4-(SUBSTITUTED ARYL)-5-HYDROXYISOQUINOLINONE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体



(1)

(57) Abstract: A 4-(substituted aryl)-5-hydroxyisoquinolinone  
derivative having excellent poly(ADP-ribose) polymerase inhibitory  
activity; and a pharmacologically acceptable addition salt thereof. The  
4-(substituted aryl)-5-hydroxyisoquinolinone derivative is represented  
by the general formula (1).

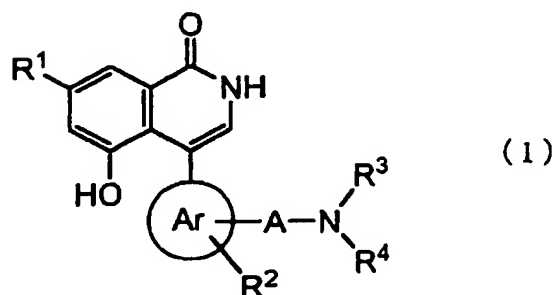
[続葉有]



(57) 要約:

優れたポリ(ADP-リボース)合成酵素阻害作用を有する 4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩を提供する。

一般式 (1)



で表される 4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

## 明 細 書

### 4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体

#### 技術分野

本発明は、4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩およびこれらを有効成分として含有するポリ(ADP-リボース)合成酵素阻害剤に関する。

#### 背景技術

ポリ(ADP-リボース)合成酵素 (poly(ADP-ribose)polymerase ; 以下、「PARP」と略す。別名 : poly(ADP-ribose)synthetase) は、核内 DNA 機能調節タンパク質であり、DNA の損傷を認識することで活性化を受け、細胞内必須構成要素である NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) を酵素基質として、ポリ(ADP-リボース)を DNA-ポリメラーゼ等のアクセプタータンパク質に逐次転移させる酵素である。従って、PARP の過剰な活性化は、電子伝達系に必須な NAD の枯渇に基づく細胞内エネルギー生産能の低下を惹起し、細胞死を招くと考えられている(C. Szabo, Free Radic. Biol. Med., 21, 855(1996))。また、PARP がインターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素様プロテアーゼファミリーの一つであるカスパーゼ-3の基質となつて限定分解されることから、アポトーシス関連酵素としても注目を集めている。

更に、PARP-ノックアウトマウスを用いた実験で、このノックアウトマウスの脳より採取した培養神経細胞が、一酸化窒素および NMDA (N-methyl-D-aspartate) 等の興奮性アミノ酸による障害に対して抵抗性を示すこと、またこのノックアウトマウスは脳虚血による梗

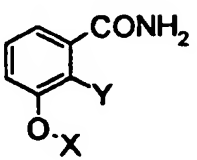
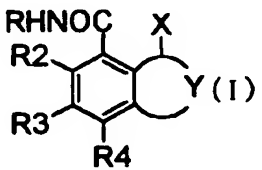
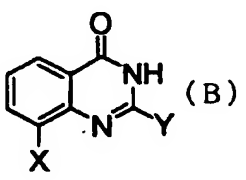
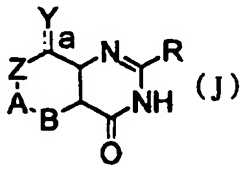
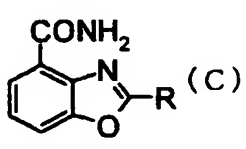
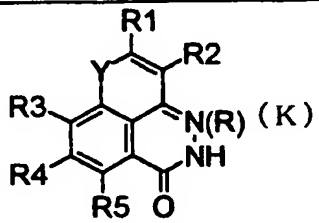
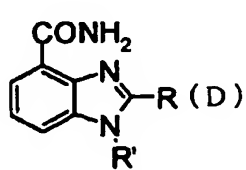
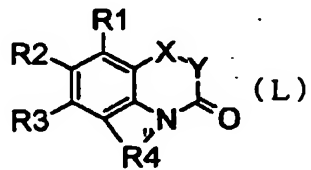
塞巢を約80%以上抑制することが報告されている(M.J.L. Eliasson et al., *Nature Med.*, 3, 1089(1997))。これらのことから PARP 阻害剤は、脳梗塞や神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等)に有効であると考えられている。これ以外にも、糖尿病、心筋梗塞や急性腎不全等の虚血あるいは虚血-再灌流による疾患、敗血症性ショック等の循環器系疾患、慢性関節リュウマチや多発性硬化症といった炎症性疾患にも有効であるとの報告がある(C. Szabo et al., *Trend Pharmacol Sci.*, 19, 287(1998))。また PARP 阻害剤は、HIVを含む抗レトロウイルス剤(G. A. Cole et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 180, 504(1991)) や抗癌療法の増感剤 (C. Arundel-Suto, et al., *Radiat. Res.*, 126, 367(1991); S. Boulton et al., *Br. J. Cancer*, 72, 849(1995)) としても有用であることが報告されている。


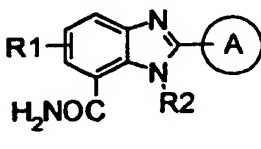
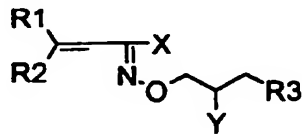
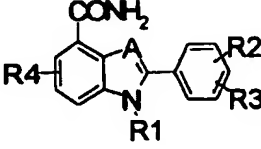
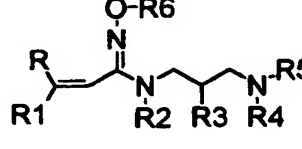
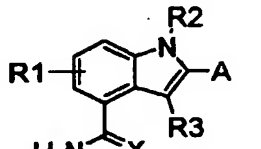
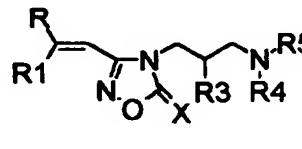
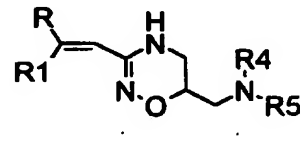
以上のことから、PARP 阻害活性を有する化合物は、PARP の過剰な活性化に起因する疾患、例えば、種々の虚血性疾患(脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等)、炎症性疾患(炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等)、神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等)、糖尿病、敗血症性ショック、頭部外傷等の予防および/または治療剤として有用であることが期待される。

ところで、現在知られている PARP 阻害活性を有する化合物としては表 1 記載の式 (A) ~ (P)



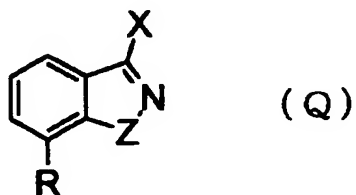
[ 表 1 ]

関連特許出願	式	関連特許出願	式
US5756510	 (A)	WO9959973	 (I)
	 (B)	WO0042025	 (J)
	 (C)	JP2001302669	 (K)
WO9704771	 (D)	WO0179206	 (L)

WO0121615	 (E)  (F)	WO0014054	 (M)
WO0029384	 (G)	WO0170674	 (N)
WO0185687	 (H)		 (O)  (P)


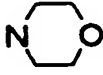


が知られているが、いずれもイソキノリノン誘導体ではなく、本発明化合物とは構造を異にする。また、開示されている PARP 阻害活性も十分とはいえない。

また、PARP 阻害活性を有するイソキノリノン構造を有する化合物としては、特開平 2-124874 号には式 (Q)

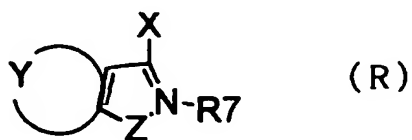


(式中、R は  $OR^1$ 、低級アルキル基、 $NR^1R^2$ 、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、 $COOX^2$ 、CN、または  $COX^2$  (式中  $R^1$  は水

素原子、低級アルキル基、ベンジル基、低級アルカノイル基、または  $(\text{CH}_2)_n(\text{CHOH})_y(\text{CH}_2)_m\text{A}$  (式中  $n$  は 1~4 の整数を表し、 $y$  は 0、または 1 の整数を表し、 $m$  は 0~5 の整数を表し、 $\text{A}$  は

$\text{OR}^2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、、、、または 

を表す) を表し、 $\text{R}^2$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、またはベンジル基を表し、 $\text{X}^2$  は低級アルキル基、アリール基、またはアラアルキル基を表す) を表し、 $\text{X}$  は独立して、 $\text{OR}^1$ 、 $\text{C}1\sim4$  の  $\text{S}$ -アルキル基、または  $\text{NR}^4\text{R}^5$  (式中  $\text{R}^4$  および  $\text{R}^5$  は独立して、水素原子、低級アルキル基、ベンジル基、低級アルカノイル基、または  $(\text{CH}_2)_n(\text{CHOH})_y(\text{CH}_2)_m\text{Q}$  (式中  $\text{Q}$  は  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、または  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  を表す) を表す) を表し、 $\text{Z}$  は  $-\text{CHR}^2\text{CHR}^3-$ 、 $-\text{CR}^6=\text{CR}^3-$ 、または  $-\text{CR}^3=\text{N}-$  (式中  $\text{R}^3$  は水素原子、アルキル基、フェニル基、またはベンジル基を表し、 $\text{R}^6$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ベンジル基、塩素原子、臭素原子、または  $\text{NR}^7\text{R}^8$  (式中、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は独立して、水素原子または低級アルキル基を表す) を表す) を表し、 $\text{Z}$  が  $-\text{CR}^3=\text{N}-$  である場合、 $\text{Z}$  の  $\text{N}$  は環  $\text{N}$  に結合する) で表される化合物が、  
W09911624 号には式 (R)

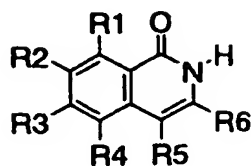


(式中、 $\text{X}$  は二重結合の酸素原子、または水酸基を表し、 $\text{R}^7$  は水素原子、または低級アルキル基を表し、 $\text{Y}$  は独立して、5-6 員環からなる単環式、二環式または三環式の炭化水素環、または複素環である縮合環を成すのに必要な原子を表し、 $\text{Z}$  は  $-\text{CHR}^2\text{CHR}^3-$  (式中  $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は独立して、水素原子、アル

キル基、アリール基、またはアラアルキル基を表す)、 $-R^6C=CR^3-$  (式中  $R^3$  および  $R^6$  は独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、アラアルキル基、ハロゲン原子、 $-NO_2$ 、 $-COOR^7$ 、または  $-NR^7R^8$  (式中  $R^8$  は水素原子、または  $C_1-C_9$  のアルキル基を表す) を表し、 $R^6$  と  $R^3$  で独立して、5-6 員環の芳香環を構成してもよい)、 $-R^2C=N-$ 、 $-CR^2(OH)-NR^7$ 、または  $-C(O)-NR^7-$  を表す) で表される化合物が知られている。しかしながら、これら特許出願明細書中には本発明化合物の特徴である 5 位に水酸基を有し、かつ 4 位にアリール基を有するイソキノリノンは開示されておらず、これらにおいて開示されている化合物の PARP 阻害活性も十分とはいえない。

また、表 2 に記載の式 (S)

[ 表 2 ]

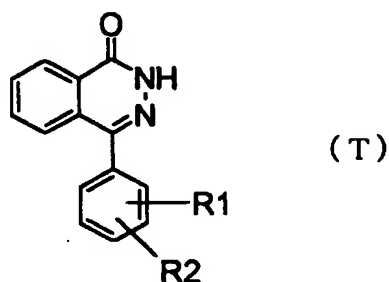


(S)

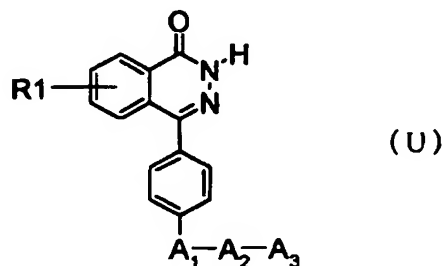
関連特許出願	R1、R2、R3、R4、R5 および R6
US5516941	R1、R2、R3、R4 および R5 は水素原子、またはニトロソ基を表し、R2 および R4 のどちらかはニトロソ基を表し、R6 は水素原子を表す。
W09218123	R1、R2、R3、R4、R5 および R6 は独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、フェニル基、またはアルキル基、アルコキシ基、水酸基またはハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基を表す。
W09426730	R1、R2、R3、R4 および R5 は独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、ニトロソ基、ニトロ基、ハロゲン原子、(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )アルキル基、(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )アルコキシ基、(C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> )シクロアルキル基、またはフェニル基を表し、R1、R2、R3、R4 および R5 の内、少なくとも 2 つは水素原子を表し、1 つはニトロ基を表し、R6 は水素原子を表す。
W09622791	R1、R2、R3、R4 および R5 は独立して、水素原子、水酸基、ニトロソ基、ニトロ基、ヨウ素原子、(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )アルキル基、(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )アルコキシ基、(C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> )シクロアルキル基、またはフェニル基を表し、R1、R2、R3、R4 および R5 の内、少なくとも 2 つは水素原子を表し、1 つはニトロソ基、またはニトロ基を表し、R6 は水素原子を表す。
W09851307	R1、R2、R3、R4 および R5 は独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、またはアルキル基、アルコキシ基、水酸基またはハロゲン原子で置換されてもよいフェノール基を表し、R1、R2、R3、R4 および R5 の内、少なくとも 1 つはアミノ基、ニトロソ基、またはニトロ基を表す。
W09851308	R1、R2、R3、R4 および R5 は独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、またはアルキル基、アルコキシ基、水酸基、またはハロゲン原子で置換されてもよいフェノール基を表し、R1、R2、R3、R4 および R5 の内、少なくとも 1 つはアミノ基を表す。

で表される化合物が知られているが、これら特許出願明細書中において開示されているイソキノリノン誘導体は5-ニトロソイソキノリノンのみであり、本発明化合物の特徴である5位に水酸基を有し、かつ4位にアリール基を有するイソキノリノン誘導体に関しては、記載が無い。

更に、PARP 阻害活性を有する構造類似化合物としては、W00044726 号には式 (T)



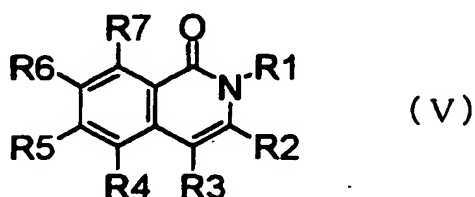
[式中、R1 は水酸基またはアミノ基によって置換された C1～4 アルキル基、または -A1-A2-A3 (式中 A1 は -NR3C(O)-、-NR4C(S)-、-NR5SO<sub>2</sub>-等を表し、A2 は C1～8 アルキレン基、C2～8 アルケニレン基、Cyc1 等を表し、A3 は水素原子、-NR17R18、Cyc2、-OR19 等を表す) を表す] (置換基の説明は一部を抜粋した) で表される化合物が、W00067734 号には式 (U)



[式中、R1 は水素原子、ハロゲン原子、直鎖および分岐の C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基、水酸基、ニトロ基、CF<sub>3</sub>、CN、NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、NH-CO-R<sub>13</sub>、または O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル基 (式中 R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は独立

して、水素原子、または  $C_1$ - $C_4$ -アルキル基を表し、 $R_{13}$  は水素原子、 $C_1$ - $C_4$ -アルキル基、 $C_1$ - $C_4$ -アルキル-フェニル基、またはフェニル基を表す)を表し、 $A_1$  は直鎖または分岐の  $C_0$ - $C_6$ -アルキレンを表し、 $A_2$  は  $NR_2$ 、 $NR_2$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $O$  等を表し、 $A_3$  は置換基を有してもよい 5-6 員の単環または二環式の芳香環またはヘテロ芳香環を表す] (置換基の説明は一部を抜粋した) で表される化合物が知られているが、これらはいずれもフタラジノン誘導体であり、イソキノリノン誘導体である本発明化合物とは構造を異にする上、イソキノリノンの 5 位に相当する部位、すなわちフタラジノンの 5 位に水酸基を有している化合物は開示されていない。

また、4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体の構造類似化合物としては、US4897391 号には抗アレルギー、抗炎症および異常増殖抑制作用を有する化合物として、式(V)



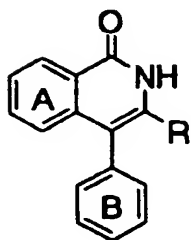
[式中、 $R_1$  は水素原子、アルキル基、アリールメチル基等を表し、 $R_2$  は水素原子、アルキル基、アリール基等を表し、 $R_3$  は水素原子、アルキル基、アリールメチル基、アリール基等を表し、 $R_4$  および  $R_6$  は独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $-OR_8$  (式中  $R_8$  は独立して、水素原子、またはアルキル基を表す) 等を表し、 $R_4$  および  $R_6$  の内、少なくとも一つは  $-SH$ 、 $-OH$ 、 $-NHR_8$  等を表し、 $R_5$  および  $R_7$  は独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $-CF_3$  等を表す] (置換基の説明については一部を抜粋した) で表される化合物が知られているが、この特許

出願明細書中に記載の化合物はすべてイソキノリノン環の 5 位と 7 位に同一の置換基を有しており、本発明化合物のように 5 位のみに水酸基を有した化合物は開示されていない上、開示されている製造法では本発明化合物のような 5 位のみに水酸基を有した化合物を製造することは困難である。更に 4 位のアリール基に関してもフェニル基のみの開示であり、置換基を有したフェニル基およびヘテロアリール基については開示されていない。また、PARP 阻害活性に関しても全く記載されていない。

また、表 3 に記載の式 (W)



[表 3]



(W)

関連特許出願	A 環、B 環および R	効果
JP05132463	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $\text{NHCO-Y-R2}$ である。	ACAT 阻害作用
JP06321906	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $\text{NHCO-N} \begin{array}{c} \text{R1} \\ \text{R2} \end{array}$ である。	タキキニン受容体拮抗作用
JP0776573	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $(\text{CH}_2)_n\text{-X-CO-Y-(CH}_2)_m\text{-Ar}$ である。	カルシウム放出抑制、脳虚血性障害保護、抗脳浮腫、神経障害の保護、タキキニン受容体拮抗作用
JP10298164	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $\text{-COOR3}$ または $\text{-CON(R4)(R5)}$ である。	PDE V 阻害作用
JP200072675	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $\text{-COOR3}$ または $\text{-CON(R4)(R5)}$ である。	PDE V 阻害作用

で表される化合物が知られているが、いずれも 2 位に水素原子以外の置換基を有している上、5 位に水酸基を有する化合

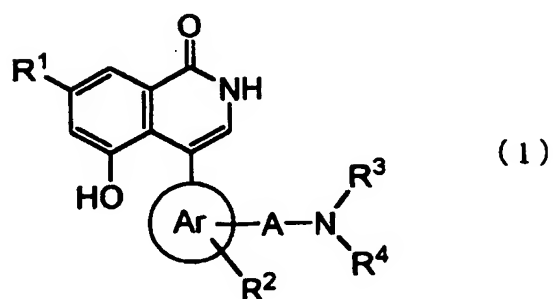
物は開示されておらず、本発明化合物とは構造を異にする。  
また、PARP 阻害活性に関しては全く記載されていない。

本発明は PARP の過剰な活性化に起因する疾患、例えば、種々の虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等）、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病等）、糖尿病およびその合併症、頭部外傷等の予防および／または治療剤として開発が期待される PARP 阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

#### 発明の開示

本発明者らは、新規な PARP 阻害活性を有する化合物の開発を目的として、鋭意研究を重ねた結果、4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩に優れた PARP 阻害作用のあることを見出した。

すなわち、本発明によって、一般式（1）



〔式中、環 Ar はフェニル基、ナフチル基、5 員若しくは 6 員の複素環およびその縮合環を表し、

R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子を表し、

R<sup>2</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい環状アル

キル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表し、  
Aは  $C_1 \sim C_4$  アルキレン、 $C_2 \sim C_4$  アルケニレンを表し、  
 $R^3$  は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式(2)

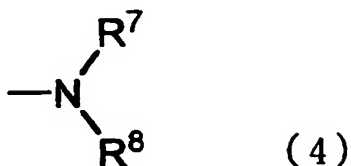


(式中、 $Q^1$ は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、  
 $R^5$ は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基を表す)を表し、  
 $R^4$ はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(3)



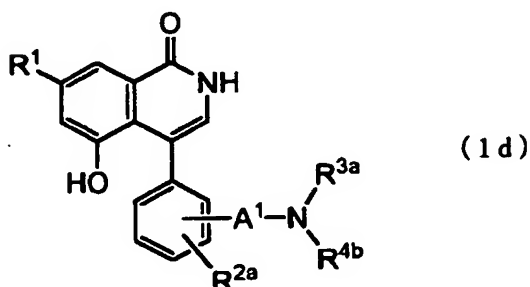
(式中、 $Q^2$ は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、  
 $R^6$ は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、

置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(4)



(式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、

あるいは、 $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す]で表される4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩、および一般式(1d)



[式中、 $\text{R}^1$ は水素原子、ハロゲン原子を表し、 $\text{R}^{2a}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基を表し、 $\text{A}^1$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンを表し、 $\text{R}^{3a}$ は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキ

ル基を表し、

$R^{4b}$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式(3a)



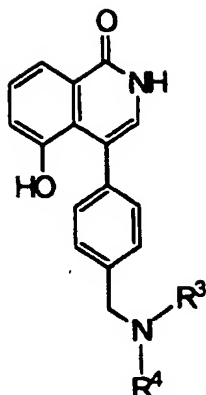
(式中、 $Q^2$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、

$R^{6a}$  は置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、

あるいは、 $R^{3a}$  と  $R^{4b}$  ととともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す]で表される。4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩に優れた PARP 阻害作用を見出し、本発明を完成するに至った。

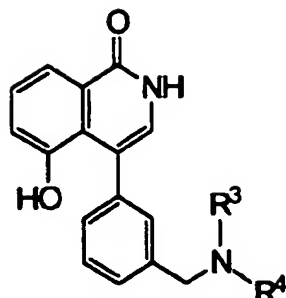
本発明化合物の一般式(1)において、好ましくは、環 Ar がフェニル基であり、 $R^1$  が水素原子であり、A が  $C_1 \sim C_4$  アルキレンである化合物が挙げられる。これら好ましい化合物としては、例えば、以下の表4～12記載の化合物を挙げることができるが、本発明はこれら化合物またはその薬理上許容される付加塩に限定されるものではない。

[ 表 4 ]



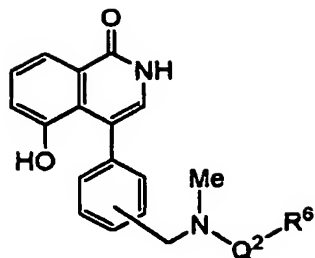
No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	Me	Me	24	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-F
2	Et	Et	25	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-F
3	Pr	Pr	26	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-CF <sub>3</sub>
4	Bu	Bu	27	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-CF <sub>3</sub>
5	pentyl	pentyl	28	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-Me
6	Me	Pr	29	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-Me
7	Me	Bu	30	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H
8	Me	pentyl	31	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-CO <sub>2</sub> H
9	Me	hexyl	32	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
10	Me	Ph	33	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,5-(OMe) <sub>2</sub>
11	Me	CH <sub>2</sub> Ph	34	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
12	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	35	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-F <sub>2</sub>
13	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	36	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-Cl <sub>2</sub>
14	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-OH	37	Et	CH <sub>2</sub> Ph
15	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-OH	38	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> Ph
16	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
17	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NMe <sub>2</sub>	40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> Ph
18	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	41	Me	4-picoyl
19	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NH <sub>2</sub>	42	Me	3-picoyl
20	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NO <sub>2</sub>	43	Me	2-picoyl
21	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NO <sub>2</sub>	44	Me	CH <sub>2</sub> -1-naphthyl
22	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	45	Me	CH <sub>2</sub> -2-naphthyl
23	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-Cl	46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

[ 表 5 ]



No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	Me	Me	24	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-F
2	Et	Et	25	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-F
3	Pr	Pr	26	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-CF <sub>3</sub>
4	Bu	Bu	27	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-CF <sub>3</sub>
5	pentyl	pentyl	28	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-Me
6	Me	Pr	29	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-Me
7	Me	Bu	30	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H
8	Me	pentyl	31	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-CO <sub>2</sub> H
9	Me	hexyl	32	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
10	Me	Ph	33	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,5-(OMe) <sub>2</sub>
11	Me	CH <sub>2</sub> Ph	34	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
12	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	35	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-F <sub>2</sub>
13	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	36	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-Cl <sub>2</sub>
14	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-OH	37	Et	CH <sub>2</sub> Ph
15	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-OH	38	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> Ph
16	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
17	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NMe <sub>2</sub>	40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> Ph
18	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	41	Me	4-picoyl
19	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NH <sub>2</sub>	42	Me	3-picoyl
20	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NO <sub>2</sub>	43	Me	2-picoyl
21	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NO <sub>2</sub>	44	Me	CH <sub>2</sub> -1-naphthyl
22	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	45	Me	CH <sub>2</sub> -2-naphthyl
23	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-Cl	46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

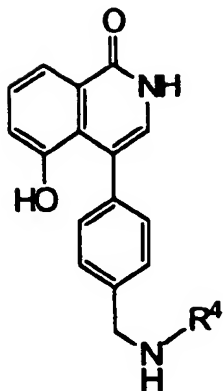
[ 表 6 ]



No.	position	Q <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	No.	position	Q <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>
1	4	CH <sub>2</sub>	cyclopentyl	32	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-pyridyl
2	4	CH <sub>2</sub>	cyclohexyl	33	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-naphthyl
3	4	CH <sub>2</sub>	cyclohexen-1-yl	34	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	cyclohexyl
4	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclopentyl	35	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph
5	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclohexyl	36	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-OMe
6	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclohexen-1-yl	37	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
7	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph	38	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>
8	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-OMe	39	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NO <sub>2</sub>
9	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-OH	40	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-pyridyl
10	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>	41	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2-naphthyl
11	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>	42	3	CH <sub>2</sub>	cyclohexyl
12	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NO <sub>2</sub>	43	3	CH <sub>2</sub>	Ph
13	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-Cl	44	3	CH <sub>2</sub>	Ph-4-OMe
14	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-F	45	3	CH <sub>2</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
15	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-CF <sub>3</sub>	46	3	CH <sub>2</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>
16	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-Me	47	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclohexyl
17	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-CO <sub>2</sub> H	48	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclohexen-1-yl
18	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-pyridyl	49	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph
19	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3-pyridyl	50	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-OMe
20	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-pyridyl	51	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
21	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-naphthyl	52	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>
22	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-naphthyl	53	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	cyclohexyl
23	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	cyclohexyl	54	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph
24	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph	55	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-OMe
25	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-OMe	56	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
26	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-OH	57	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>
27	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>	58	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	cyclohexyl
28	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>	59	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph
29	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NO <sub>2</sub>	60	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-OMe
30	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-Cl	61	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
31	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-CO <sub>2</sub> H	62	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>



[表 7]



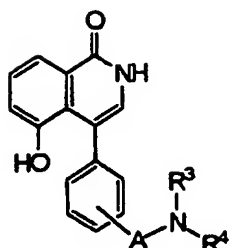
No.	R <sup>4</sup>	No.	R <sup>4</sup>
1	Me	26	CH <sub>2</sub> Ph-4-F
2	Et	27	CH <sub>2</sub> Ph-3-F
3	Pr	28	CH <sub>2</sub> Ph-4-CF <sub>3</sub>
4	Bu	29	CH <sub>2</sub> Ph-3-CF <sub>3</sub>
5	pentyl	30	CH <sub>2</sub> Ph-4-Me
6	hexyl	31	CH <sub>2</sub> Ph-3-Me
7	Ph	32	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H
8	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	33	CH <sub>2</sub> Ph-3-CO <sub>2</sub> H
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	34	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	35	CH <sub>2</sub> Ph-3,5-(OMe) <sub>2</sub>
11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	36	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
12	CH <sub>2</sub> -cyclohexyl	37	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-F <sub>2</sub>
13	CH <sub>2</sub> Ph	38	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-Cl <sub>2</sub>
14	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	39	4-picoyl
15	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	40	3-picoyl
16	CH <sub>2</sub> Ph-4-OH	41	2-picoyl
17	CH <sub>2</sub> Ph-3-OH	42	CH <sub>2</sub> -1-naphthyl
18	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	43	CH <sub>2</sub> -2-naphthyl
19	CH <sub>2</sub> Ph-3-NMe <sub>2</sub>	44	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
20	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -cyclohexen-1-yl
21	CH <sub>2</sub> Ph-3-NH <sub>2</sub>	46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
22	CH <sub>2</sub> Ph-4-NO <sub>2</sub>	47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
23	CH <sub>2</sub> Ph-3-NO <sub>2</sub>	48	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OH
24	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	49	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
25	CH <sub>2</sub> Ph-3-Cl	50	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph

[表 8]



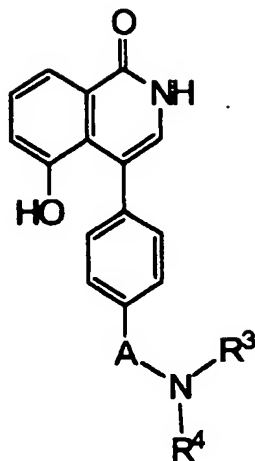
No.	R <sup>4</sup>	No.	R <sup>4</sup>
1	Me	26	CH <sub>2</sub> Ph-4-F
2	Et	27	CH <sub>2</sub> Ph-3-F
3	Pr	28	CH <sub>2</sub> Ph-4-CF <sub>3</sub>
4	Bu	29	CH <sub>2</sub> Ph-3-CF <sub>3</sub>
5	pentyl	30	CH <sub>2</sub> Ph-4-Me
6	hexyl	31	CH <sub>2</sub> Ph-3-Me
7	Ph	32	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H
8	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	33	CH <sub>2</sub> Ph-3-CO <sub>2</sub> H
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	34	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	35	CH <sub>2</sub> Ph-3,5-(OMe) <sub>2</sub>
11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	36	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
12	CH <sub>2</sub> -cyclohexyl	37	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-F <sub>2</sub>
13	CH <sub>2</sub> Ph	38	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-Cl <sub>2</sub>
14	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	39	4-picolyl
15	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	40	3-picolyl
16	CH <sub>2</sub> Ph-4-OH	41	2-picolyl
17	CH <sub>2</sub> Ph-3-OH	42	CH <sub>2</sub> -1-naphthyl
18	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	43	CH <sub>2</sub> -2-naphthyl
19	CH <sub>2</sub> Ph-3-NMe <sub>2</sub>	44	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
20	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -cyclohexen-1-yl
21	CH <sub>2</sub> Ph-3-NH <sub>2</sub>	46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
22	CH <sub>2</sub> Ph-4-NO <sub>2</sub>	47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
23	CH <sub>2</sub> Ph-3-NO <sub>2</sub>	48	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OH
24	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	49	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
25	CH <sub>2</sub> Ph-3-Cl	50	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph

[表 9]



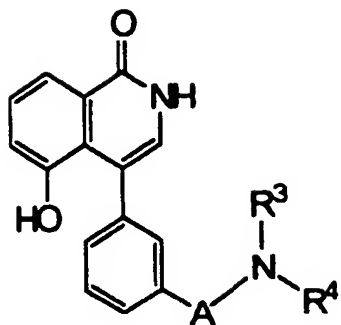
No.	position	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
1	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>
2	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NPr <sub>2</sub>
3	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)Pr
4	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)pentyl
5	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
6	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
7	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
8	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
9	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe
10	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OH
11	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-3-OH
12	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>
13	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
14	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cyclohexenyl
15	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
16	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OMe
17	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OH
18	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>
19	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
20	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NMe <sub>2</sub>
21	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NPr <sub>2</sub>
22	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
23	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
24	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
25	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
26	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
27	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OMe
28	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>
29	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NPr <sub>2</sub>
30	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)Pr
31	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
32	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
33	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
34	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cyclohexenyl
35	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
36	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NMe <sub>2</sub>
37	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
38	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph

[表 10]



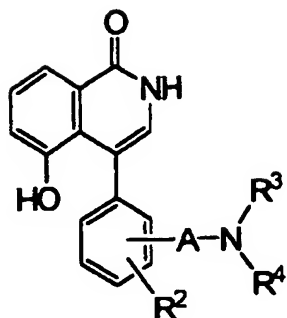
No.	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	No.	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
1	CH <sub>2</sub>		14	CH <sub>2</sub>	
2	CH <sub>2</sub>		15	CH <sub>2</sub>	
3	CH <sub>2</sub>		16	CH <sub>2</sub>	
4	CH <sub>2</sub>		17	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
5	CH <sub>2</sub>		18	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
6	CH <sub>2</sub>		19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
7	CH <sub>2</sub>		20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
8	CH <sub>2</sub>		21	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
9	CH <sub>2</sub>		22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
10	CH <sub>2</sub>		23	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
11	CH <sub>2</sub>		24	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
12	CH <sub>2</sub>		25	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
13	CH <sub>2</sub>		26	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	

[表 1 1]



No.	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	No.	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
1	CH <sub>2</sub>		14	CH <sub>2</sub>	
2	CH <sub>2</sub>		15	CH <sub>2</sub>	
3	CH <sub>2</sub>		16	CH <sub>2</sub>	
4	CH <sub>2</sub>		17	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
5	CH <sub>2</sub>		18	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
6	CH <sub>2</sub>		19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
7	CH <sub>2</sub>		20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
8	CH <sub>2</sub>		21	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
9	CH <sub>2</sub>		22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
10	CH <sub>2</sub>		23	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
11	CH <sub>2</sub>		24	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
12	CH <sub>2</sub>		25	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
13	CH <sub>2</sub>		26	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	

[表 1 2]



No.	R <sup>2</sup>	A-NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
1	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
2	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
3	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)Pr)
4	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
5	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
6	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)
7	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
8	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
9	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)Pr)
10	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
11	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
12	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)
13	4-F	3-(CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
14	4-F	3-(CH <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
15	4-F	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)Pr)
16	4-F	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
17	4-F	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
18	4-F	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)
19	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
20	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
21	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)Pr)
22	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
23	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
24	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)
25	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
26	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
27	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)Pr)
28	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
29	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
30	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)

上記表 4 ～ 12 において、更に好ましい化合物としては、表 4 記載の例示番号 1 ～ 12、14、16、18、37 ～ 39、42、44、表 5 記載の例示番号 1 ～ 3、表 6 記載の例示番号 2、6 ～ 9、24、表 7 記載の例示番号 2、3、8、9、11 ～ 18、20、22、24、32、34、36、39、40、48、表 9 記載の例示番号 1 ～ 17、20 ～ 22、24、25、27 ～ 29、表 10 記載の例示番号 1 ～ 4、6、7、9、10、14 ～ 16、19 ～ 21、24、表 11 記載の例示番号 1、2、表 12 記載の例示番号 2、8、19、25 の化合物を挙げることができる。

本発明の一般式(1)の文中において『ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基』、『ハロゲン原子で置換されてもよい環状アルキル基』および『ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基』における『ハロゲン原子』とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、『低級アルキル基』とは、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピルなどの直鎖若しくは分岐した炭素数 1 ～ 6 のものが挙げられ、『環状アルキル基』とは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数 3 ～ 7 のものが挙げられ、『低級アルコキシ基』とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどの直鎖若しくは分岐した炭素数 1 ～ 5 のものが挙げられる。また文中において、『置換基を有してもよい環状アルキル基』、『置換基を有してもよい環状アルケニル基』、『置換基を有してもよいアラルキル基』、『置換基を有してもよいアラルキルオキシ基』、『置換基を有してもよいフェニル基』、『置換基を有してもよいナフチル基』および『置換基を有してもよい 5 員若しくは 6 員の複素環及びその縮合環』における『置換基』とは、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、シア

ノ基、カルボキシル基、アルデヒド基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、カルボキシ基で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基で置換されてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の環状アミノ基で置換された低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基で置換されてもよいアミノ基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の環状アミノ基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環式基などが挙げられ、『低級アルコキシカルボニル基』とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの直鎖若しくは分岐した炭素数1~6のものが挙げられ、『置換基を有してもよいアミノ基』とは、アシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、例えばアセチル、メタンスルホニル、フェニルスルホニルなどによって置換されてもよく、またハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいアラルキル基によって置換されていてもよいアミノ基が挙げられ、『置換基を有してもよい5員若しくは6員の環状アミノ基』における『5員若しくは6員の環状アミノ基』とは、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジル、モルホルル、チオモルホルルなどが挙げられ、『置換基を有してもよい環状アルケニル基』における『環状アルケニル基』とはシクロペンテニル、シクロヘキセニルなどの炭素数5~7のものが挙げられ、



『置換基を有してもよいアラルキル基』および『置換基を有してもよいアラルキルオキシ基』における『アラルキル基』とは、ベンジル、ジフェニルメチル、フェネチル、フェニルプロピルなどが挙げられる。ここで言う置換基とは上記で説明した『置換基』を指す。また『5員若しくは6員の複素環及びその縮合環』における『複素環』とは、置換基を有してもよい飽和若しくは不飽和の単環式又は多環式の窒素、酸素、硫黄原子を1個以上含有し得る複素環式基であり、例えばピロリジル、ピペリジル、ピペラジル、モルホリル、チオモルホリル、テトラヒドロピリジル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、ピラチルなどが挙げられ、『その縮合環』とは、上記『複素環』のベンゼン縮合環（例えば、インドリル、テトラヒドロキノリル、ベンズオキサゾリジニル、ベンゾチアゾリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、シンノリルなどが挙げられる）あるいは上記『複素環』より任意に選ばれた2つの環より成る縮合環（例えば、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、イミダゾピリミジンなどが挙げられる）を指す。

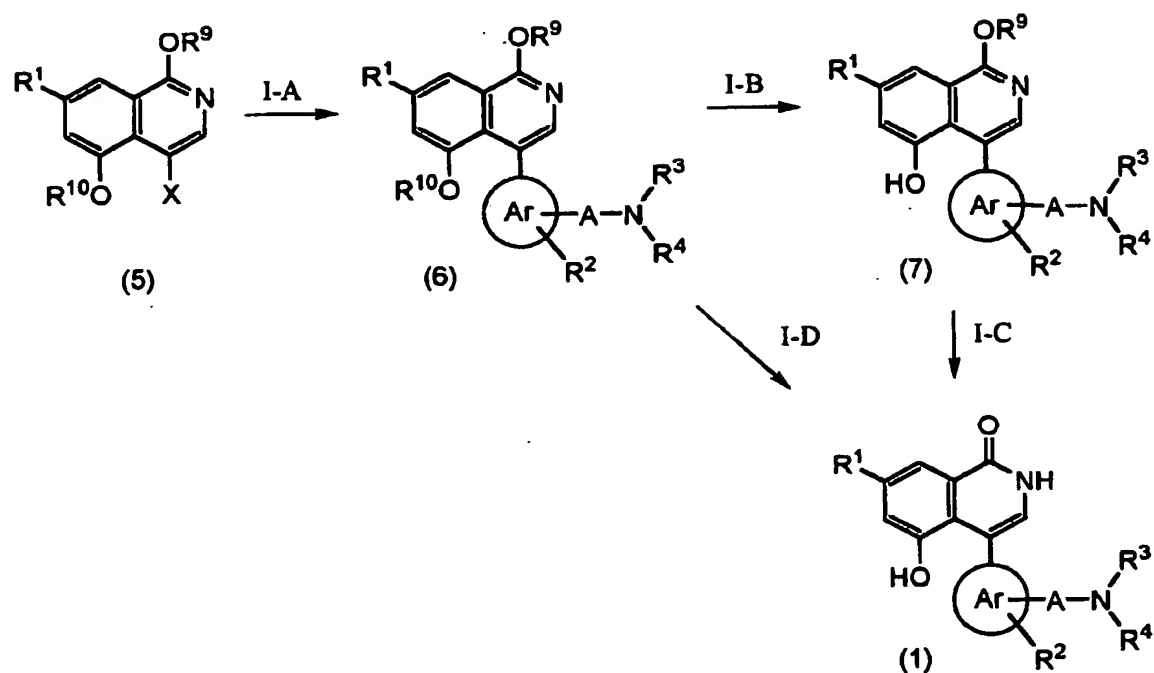
本発明の一般式(1)で表される化合物は、必要に応じて薬理上許容される塩とすることができる。薬理上許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トシル酸等との有機酸塩、およびナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等の塩基との塩が挙げられる。

また本発明の一般式(1)で表される化合物とその薬理上許容される塩は、その分子内塩、それらの無水物、水和物または溶媒和物であっ

てもよい。

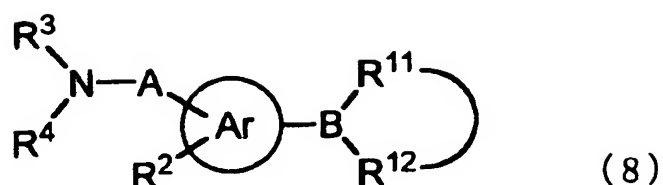
本発明の PARP 阻害活性を有する、一般式(1)で表される化合物は、以下に示す方法あるいは公知の方法の組合せによって製造することができる。

[製造法 I]



上記式中、環  $Ar$ 、 $A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は前述したものと同意義を表し、 $R^9$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基を表し、 $R^{10}$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基あるいはアシル基を表し、 $X$  はハロゲン原子を表す。

一般式(5)で表される化合物から一般式(6)で表される化合物への変換(工程 I-A)は、一般式(8)



(式中、環 Ar、A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は前述したものと同意義を表し、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は同一または異なって、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基を表すか、あるいは  $R^{11}$  と  $R^{12}$  とでともに結合して、低級アルキル基で置換されてもよい5員若しくは6員の環状ピナコールエステルを形成してもよい)で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエンあるいはこれらの混液等中、適当な触媒、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、塩化(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)等の存在下、適当な塩基、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を加え、20~160℃で 1~48 時間反応させることにより行うことができる。

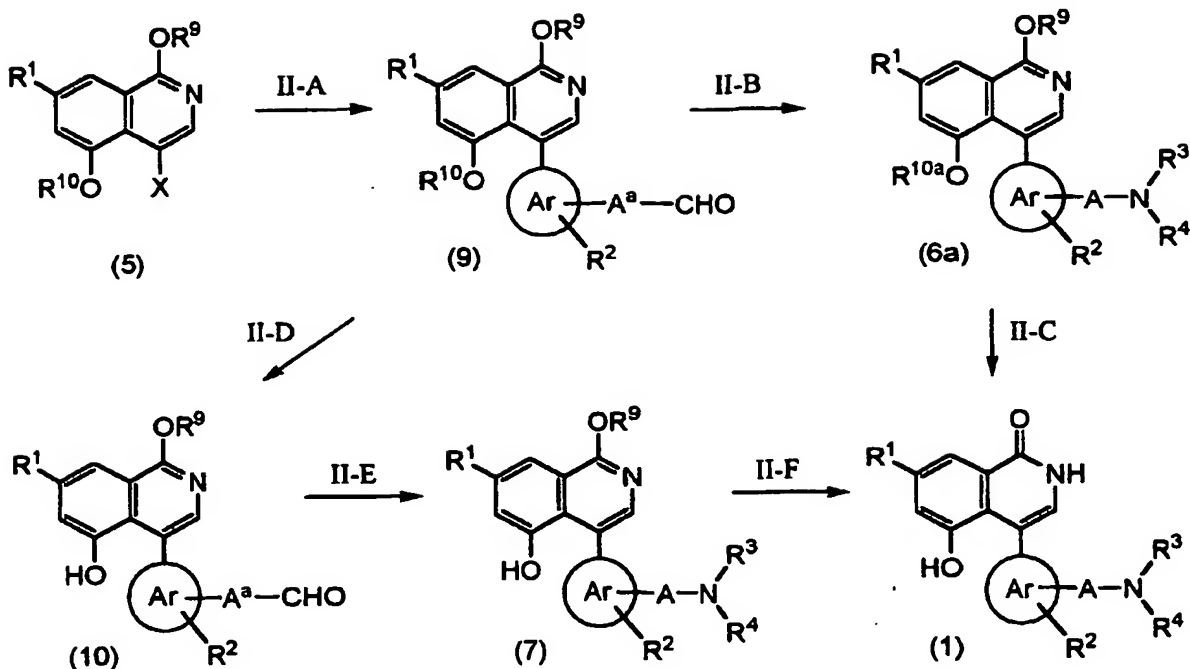
一般式(6)で表される化合物の内、 $R^{10}$ がアシル基である化合物は、一般式(7)で表される化合物へ変換することができる(工程 I-B)。すなわち、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンあるいはこれらの混液等中、適当な塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、アンモニア等を用い、0~100℃で 0.5~24 時間反応させることにより行うことができる。

一般式(7)で表される化合物から一般式(1)で表される化

合物への変換(工程 I-C)は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば水、酢酸、メタノール、ジクロロメタンあるいはこれらの混液等中、適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いるか、あるいは適当な脱アルキル化剤、例えばヨウ化トリメチルシリル、三臭化ホウ素等を用いて、20~120℃で1~72時間反応させることにより行うことができる。

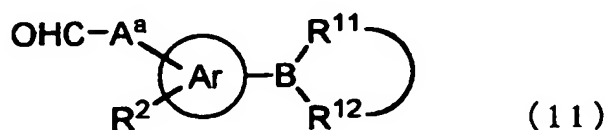
また一般式(6)で表される化合物の内、 $R^{10}$ がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、直接一般式(1)で表される化合物へ変換することができる(工程 I-D)。すなわち、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば水、酢酸、メタノール、ジクロロメタンあるいはこれらの混液等中、適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いるか、あるいは適当な脱アルキル化剤、例えばヨウ化トリメチルシリル、三臭化ホウ素等を用いて、20~120℃で1~72時間反応させることにより行うことができる。また、これら適当な酸および脱アルキル化剤を段階的に2度にわたって反応させることにより行うこともできる。

## [製造法 II]



上記式中、環  $Ar$ 、 $A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $X$  は前述したものと同意義を表し、 $A^a$  は単結合、 $C_1 \sim C_3$  アルキレン、 $C_2 \sim C_3$  アルケニレンを表し、 $R^{10a}$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基を表す。

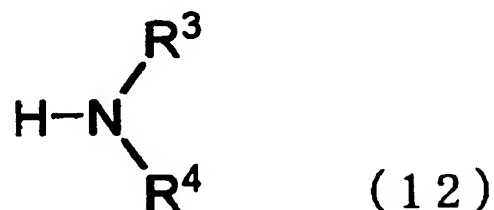
一般式(5)で表される化合物から一般式(9)で表される化合物への変換(工程 II-A)は、一般式(11)



(式中、環  $Ar$ 、 $A^a$ 、 $R^2$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を用い、工程 I-A と同様の方法により行うことができる。

一般式(9)で表される化合物の内、 $R^{10}$  がハロゲン原子で置

換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、一般式(6a)で表される化合物へ変換することができる(工程 II-B)。すなわち、一般式(12)

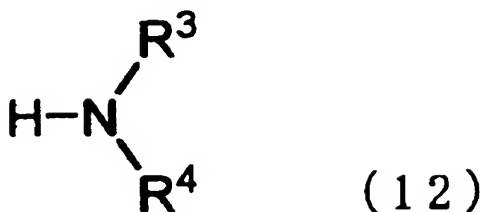


(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は前述したものと同意義を表す) で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルムあるいはこれらの混液等中、必要に応じて適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸等、あるいは適当なルイス酸、例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛等の存在下、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等を加え、 $0\sim 60^{\circ}\text{C}$  で  $1\sim 24$  時間反応させることにより行うことができる。

一般式(6a)で表される化合物から一般式(1)で表される化合物への変換(工程 II-C)は、工程 I-D と同様の方法により行うことができる。

また一般式(9)で表される化合物の内、 $\text{R}^{10}$  がアシル基である化合物は、工程 I-B と同様の方法により、一般式(10)で表される化合物へ変換することができる(工程 II-D)。

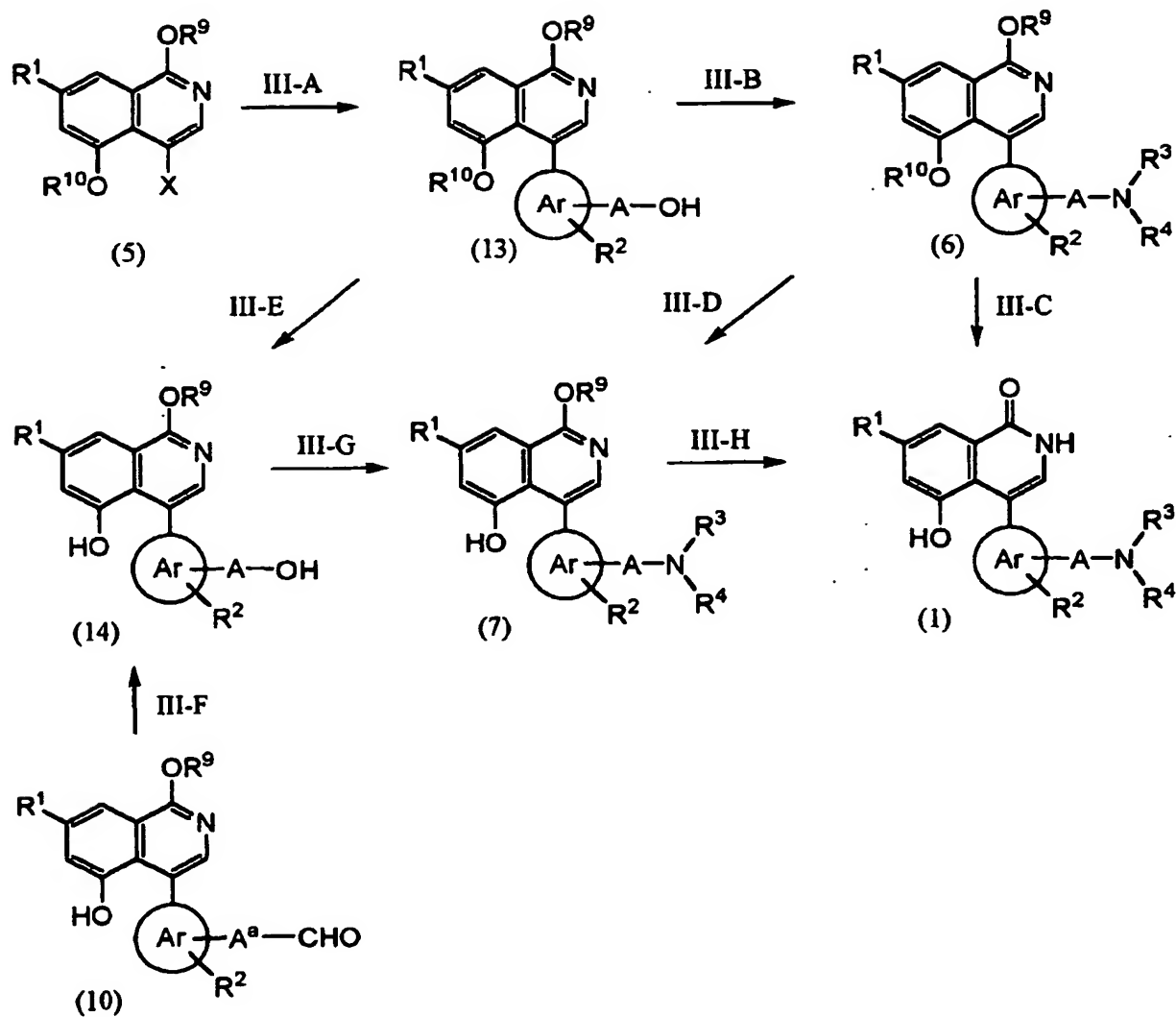
一般式(10)で表される化合物から一般式(7)で表される化合物への変換(工程 II-E)は、一般式(12)



(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は前述したものと同意義を表す) で表される化合物を用い、工程 II-B と同様の方法により行うことができる。

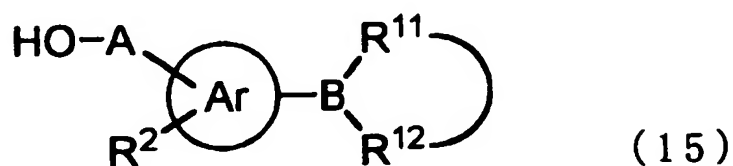
一般式(7)で表される化合物から一般式(1)で表される化合物への変換(工程 II-F)は、工程 I-C と同様の方法により行うことができる。

## [製造法 III]



上記式中、環  $Ar$ 、 $A$ 、 $A^a$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $X$  は前述したものと同意義を表す。

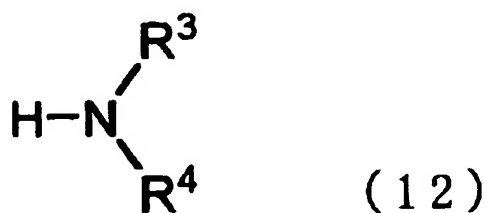
一般式(5)で表される化合物から一般式(13)で表される化合物への変換(工程 III-A)は、一般式(15)





(式中、環 Ar、A、 $R^2$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  は前述したものと同意義を表す) で表される化合物を用い、工程 I-A と同様の方法により行うことができる。

一般式 (13) で表される化合物から一般式 (6) で表される化合物への変換(工程 III-B)は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランあるいはこれらの混液等中、適当なハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、臭化チオニル等を用い、 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$  で 0.5~6 時間反応させるか、あるいは適当な溶媒、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当なスルホニル化剤、例えばメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等を用い、 $-20 \sim 60^{\circ}\text{C}$  で 0.5~3 時間反応させた後、一般式 (12)



(式中、 $R^3$ 、 $R^4$  は前述したものと同意義を表す) で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、必要に応じて適当なヨウ化塩、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等、あるいは適当な塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の存在下、 $0 \sim 120^{\circ}\text{C}$  で 1~12 時間反応させることにより行うことができ

る。

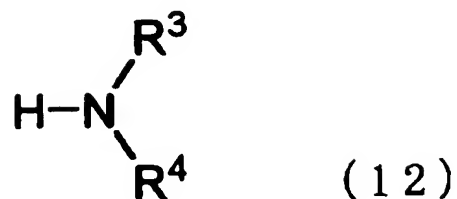
一般式(6)で表される化合物の内、 $R^{10}$  がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、工程 I-D と同様の方法により、一般式(1)で表される化合物へ変換することができる(工程 III-C)。

また一般式(6)で表される化合物の内、 $R^{10}$  がアシル基である化合物は、工程 I-B と同様の方法により、一般式(7)で表される化合物へ変換することができる(工程 III-D)。

一般式(13)で表される化合物の内、 $R^{10}$  がアシル基である化合物は、工程 I-B と同様の方法により、一般式(14)で表される化合物へ変換することができる(工程 III-E)。

また一般式(14)で表される化合物は、一般式(10)で表される化合物から変換することもできる(工程 III-F)。すなわち、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフランあるいはこれらの混液等中、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用い、0～80℃で0.5～12時間反応させることにより行うことができる。

一般式(14)で表される化合物から一般式(7)で表される化合物への変換(工程 III-G)は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランあるいはこれらの混液等中、適当なハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、臭化チオニル等を用い、-20～80℃で0.5～6時間反応させた後、一般式(12)

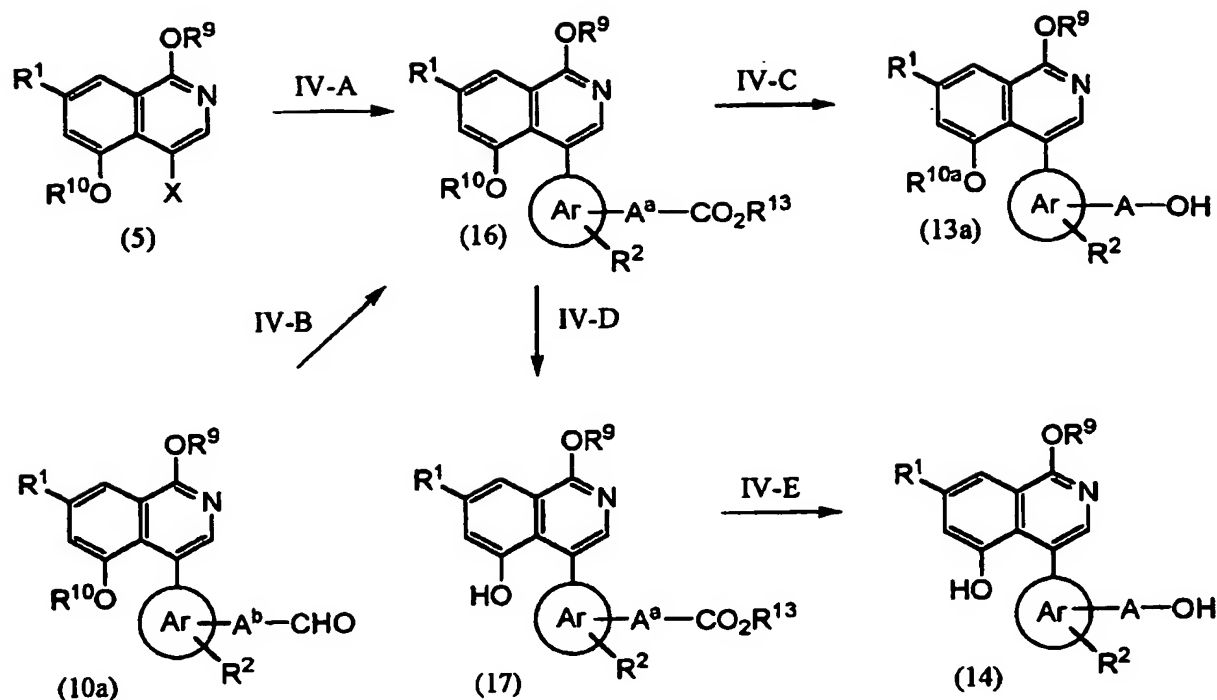


(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は前述したものと同意義を表す) で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、 $\text{N,N}$ -ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、必要に応じて適当なヨウ化塩、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等の存在下、 $0\sim 120^\circ\text{C}$  で  $1\sim 12$  時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (7) で表される化合物から一般式 (1) で表される化合物への変換(工程 III-H)は、工程 I-C と同様の方法により行うことができる。

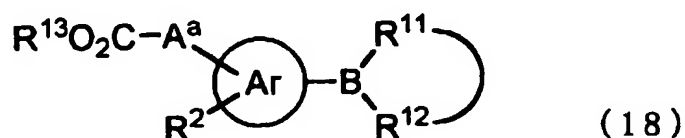
上記製造法 III において、一般式 (13) で表される化合物の内、 $\text{R}^{10}$  がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である一般式 (13a) で表される化合物、および一般式 (14) で表される化合物は、以下に示す別途合成法(製造法 IV)を用いても合成することができる。

## [製造法 IV]



上記式中、環  $Ar$ 、 $A$ 、 $A^a$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、 $X$  は前述したものと同意義を表し、 $A^b$  は単結合またはメチレンを表し、 $R^{13}$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基を表す。

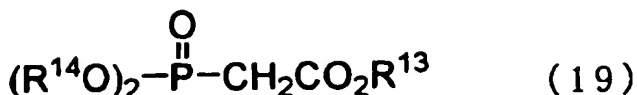
一般式(5)で表される化合物から一般式(16)で表される化合物への変換(工程 IV-A)は、一般式(18)



(式中、環  $Ar$ 、 $A^a$ 、 $R^2$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$  は前述したものと同意義を表す) で表される化合物を用い、工程 I-A と同様の方法により行うことができる。

また一般式(16)で表される化合物の内、 $A^a$  が  $C_2 \sim C_3$  アルケニレンである化合物は、一般式(10a)で表される化合物から変

換することもできる(工程 IV-B)。すなわち、一般式(19)



(式中、 $R^{13}$  は前述したものと同意義を表し、 $R^{14}$  は低級アルキル基を表す)で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、ベンゼン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の存在下、 $-78\sim 80^{\circ}\text{C}$  で 1~6 時間反応させることにより行うことができる。

一般式(16)で表される化合物の内、 $R^{10}$  がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、工程 IV-C により、一般式(13a)で表される化合物へ変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等中、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等を用い、 $-20\sim 60^{\circ}\text{C}$  で 0.5~6 時間反応させることにより行うことができる。

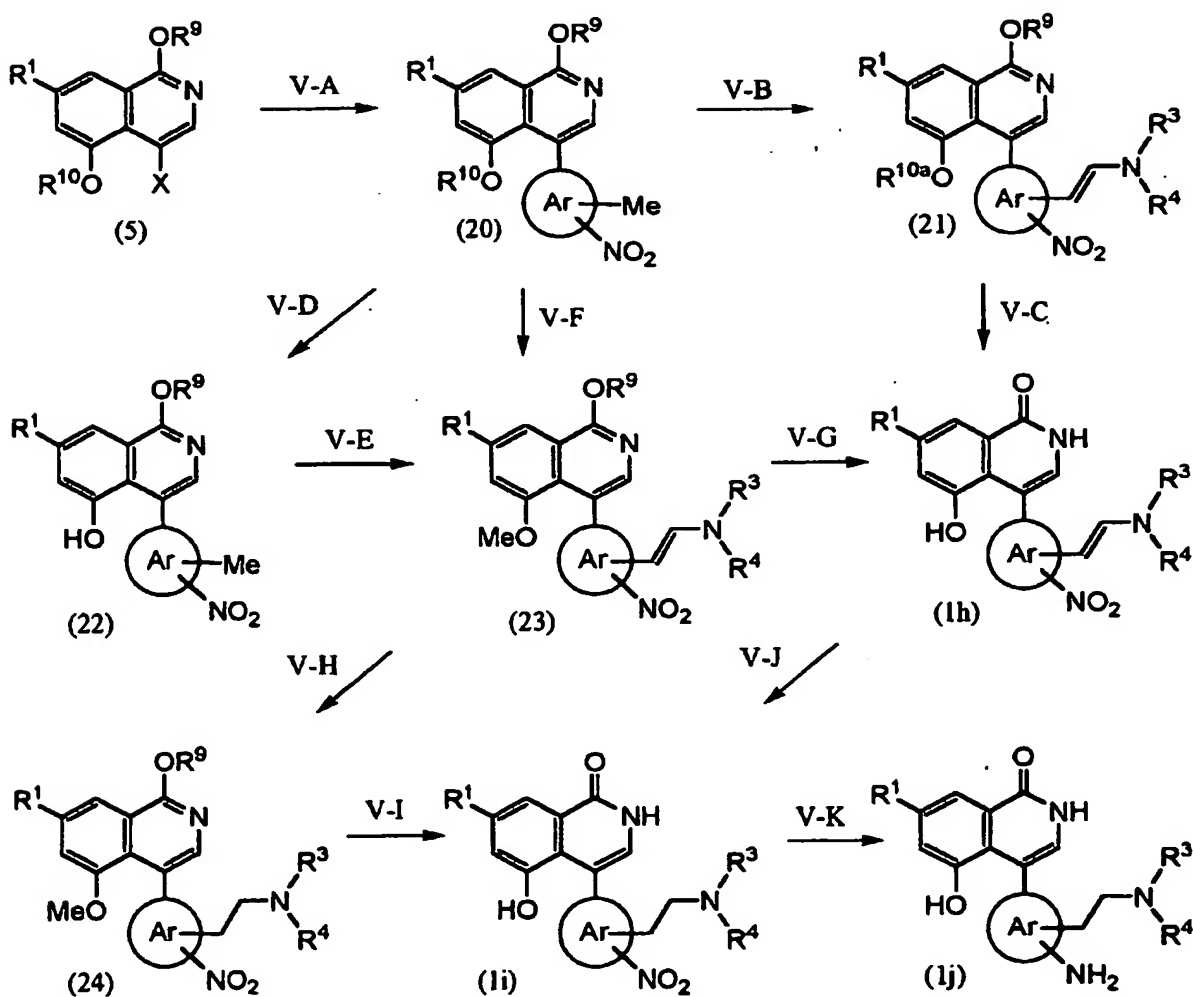
また一般式(16)で表される化合物の内、 $R^{10}$  がアシル基である化合物は、工程 IV-D により、一般式(17)で表される化合物へ変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール等中、適当なナトリウム低級アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を用い、 $-20\sim 20^{\circ}\text{C}$  で 0.5~5 時間反応させることにより行うことができる。

一般式(17)で表される化合物から一般式(14)で表される化合物への変換(工程 IV-E)は、工程 IV-C と同様の方法によ

り行うことができる。

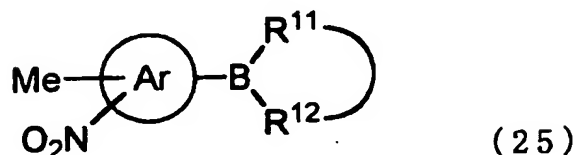
また一般式(1)で表される化合物の内、Aがエチレンまたはエテニレンであり、 $R^2$ が基 $-A-NR^3R^4$ のオルト位に置換するニトロ基である一般式(1h)および一般式(1i)で表される化合物は、以下に示す方法を用いても合成することができる(製造法V)。

[製造法V]



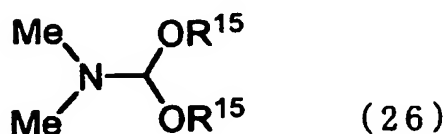
上記式中、環Ar、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、Xは前述したものと同意義を表す。

一般式(5)で表される化合物から一般式(20)で表される化合物への変換(工程 V-A)は、一般式(25)

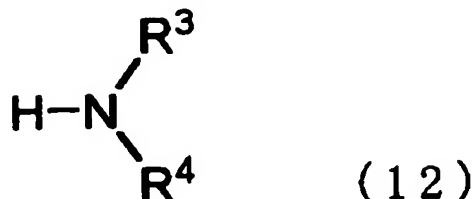


(式中、環 Ar、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$  は前述したものと同意義を表し、ニトロ基はメチル基のオルト位に置換する)で表される化合物を用い、工程 I-A と同様の方法により行うことができる。

一般式(20)で表される化合物の内、 $\text{R}^{10}$  がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、工程 V-B により、一般式(21)で表される化合物へ変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えば N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等中、一般式(26)



(式中、 $\text{R}^{15}$  は低級アルキル基を表する)で表される化合物を用い、必要に応じて一般式(12)



(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を添加し、 $100\sim 180^\circ\text{C}$  で 1~24 時間反応させることにより行うことができる。

一般式(21)で表される化合物から一般式(1h)で表される化合物への変換(工程 V-C)は、工程 I-D と同様の方法により行うことができる。

一般式(20)で表される化合物の内、 $R^{10}$  がアシル基である化合物は、工程 I-B と同様の方法により、一般式(22)で表される化合物へ変換することができる。

一般式(22)で表される化合物から一般式(23)で表される化合物への変換(工程 V-E)は、溶媒として N,N-ジメチルホルムアミドを用い、工程 V-B と同様の方法により行うことができる。

また一般式(23)で表される化合物は、工程 V-E と同様の方法により、一般式(20)で表される化合物の内、 $R^{10}$  がアシル基である化合物から直接変換することもできる(工程 V-F)。

一般式(23)で表される化合物から一般式(1h)で表される化合物への変換(工程 V-G)は、工程 I-D と同様の方法により行うことができる。

また一般式(23)で表される化合物は、工程 V-H により、一般式(24)で表される化合物に変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフランあるいはこれらの混液等中、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等を用い、20～80℃で 0.5～6 時間反応させることにより行うことができる。

一般式(24)で表される化合物から一般式(1i)で表される化合物への変換(工程 V-I)は、工程 I-D と同様の方法により行うことができる。

また一般式(1i)で表される化合物は、工程 V-H と同様の方法により、一般式(1h)で表される化合物から変換すること

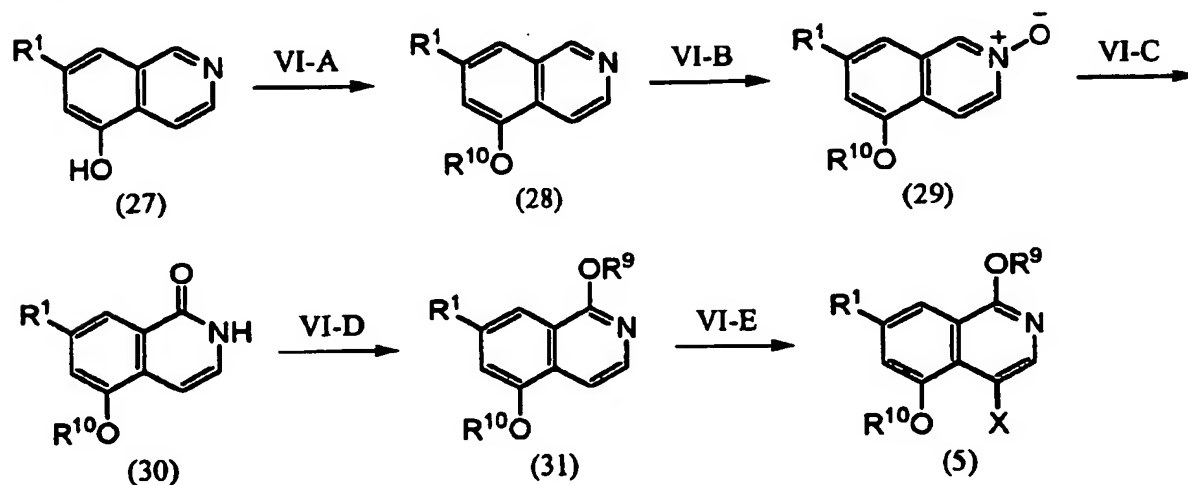


もできる(工程 V-J)。

更に一般式(1i)で表される化合物は、一般式(1)で表される化合物の内、Aがエチレンであり、 $R^2$ が基 $-A-NR^3R^4$ のオルト位に置換するアミノ基である一般式(1j)で表される化合物に変換することもできる(工程 V-K)。すなわち、適当な溶媒、例えばメタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当な触媒、例えばパラジウム-炭素、白金-炭素等を用い、常圧または必要に応じて加圧下、20~80℃で1~12時間水素添加反応に付すことにより行うことができる。

製造法 I~V において、出発化合物である一般式(5)で表される化合物は、下記に示す方法により合成することができる(製造法 VI)。

[製造法 VI]



上記式中、 $R^1$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $X$ は前述したものと同意義を表す。一般式(27)で表される化合物から一般式(28)で表される化合物への変換(工程 VI-A)は、一般式(32)

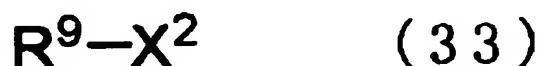


(式中  $R^{10}$  は前述したものと同意義を表し、 $X^1$  はハロゲン原子を表す) で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばトルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の存在下、 $0\sim 140^{\circ}\text{C}$  で  $2\sim 48$  時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (28) で表される化合物から一般式 (29) で表される化合物への変換(工程 VI-B)は、適当な溶媒、例えばベンゼン、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等中、適当な過酸化物、例えば 3-クロロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸マグネシウム等を用い、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$  で  $4\sim 72$  時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (29) で表される化合物から一般式 (30) で表される化合物への変換(工程 VI-C)は、無溶媒、または適当な溶媒、例えば酢酸、トルエン、1,4-ジオキサンあるいはこれらの混液等中、適当な酸無水物、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等を用い、 $40\sim 120^{\circ}\text{C}$  で  $1\sim 24$  時間反応させた後、無溶媒、または適当な溶媒、例えば酢酸、メタノール、エタノール、アセトニトリルあるいはこれらの混液等中、水を用い、 $60\sim 120^{\circ}\text{C}$  で  $2\sim 48$  時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (30) で表される化合物から一般式 (31) で表される化合物への変換(工程 VI-D)は、一般式 (33)



(式中  $R^9$  は前述したものと同意義を表し、 $X^2$  はハロゲン原子を表す) で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばベンゼン、トルエン、酢酸エチルあるいはこれらの混液等中、適当な銀塩、例えば酸化銀、トリフルオロ酢酸銀等の存在下、60～110℃で1～24時間反応させるか、あるいは無溶媒あるいは適当な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等中、適当なハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン等を用い、0～100℃で0.5～12時間反応させた後、一般式(34)。



(式中  $R^9$  は前述したものと同意義を表し、M はナトリウムまたはカリウムを表す) で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、0～100℃で0.5～12時間反応させることにより行うことができる。

一般式(31)で表される化合物から一般式(5)で表される化合物への変換(工程 VI-E)は、適当な溶媒、例えば酢酸、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドあるいはこれらの混液等中、適当なハロゲン化剤、例えば臭素、N-ブロモスクシイミド、N-クロロスクシイミド等を用いて-20～120℃で2～72時間反応させて合成することができる。

また製造法 I～V において、一般式(8)、(11)、(15)、(18)および(25)で表される化合物は、公知の方法、例えば、Tetrahedron Lett., 38, 3447(1997)、J. Org. Chem., 60, 7508(1995)、Chem. Rev., 95, 2457(1995)等に記載の方法により、容易に合成することができる。

一般式(1)で表される化合物、または製造法 I～III における合成

中間体である一般式(6)および一般式(7)で表される化合物において、 $R^2$ を必要に応じて他の置換基に変換することも公知の方法により行うことができる。例えば、一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基である化合物は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば水、酢酸あるいはこれらの混液等中、適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸等を用い、60~110℃で1~24時間反応させることにより、一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ が水酸基である化合物に変換することができる。

また一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ がニトロ基である化合物は、適当な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当な触媒、例えば、パラジウム-炭素、白金-炭素などを用い、常圧または必要に応じて加圧下、20~80℃にて1~72時間水素添加反応に付すことにより、一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ がアミノ基である化合物に変換することができ、更に適当な溶媒、例えば、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当なアシル化剤、例えば、無水酢酸、塩化アセチル等、あるいは適当なスルホニル化剤、例えばメタンスルホニルクロリド、4-トルエンスルホニルクロリド等を用い、無塩基あるいは適当な塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンなどの存在下、0~80℃にて1~24時間反応させることにより、一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ が置換基を有してもよいアミノ基である化合物に変換することができる。

同様にして、一般式(1)で表される化合物、または製造法 I~IIIにおける合成中間体である一般式(6)および一般式(7)で表される化合物の内、 $R^4$ が一般式(3)であり、 $R^6$ が置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基または置換基を有しても

よい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環であり、その置換基がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基またはニトロ基である化合物も水酸基、アミノ基および置換基を有してもよいアミノ基に変換することができる。

一般式(1)で表される化合物、または製造法 I~III における合成中間体である一般式(6)および一般式(7)で表される化合物における  $R^2$ 、および一般式(1)で表される化合物、または製造法 I~III における合成中間体である一般式(6)および一般式(7)で表される化合物の内、 $R^4$  が一般式(3)であり、 $R^6$  が置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基または置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環である化合物における置換基を必要に応じて他の置換基に変換する方法は、これらに限定されるものではない。

本発明の一般式(1)で表される 4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリン誘導体及びその付加塩は優れた PARP 阻害活性を示す。本発明化合物を治療又は予防剤として使用する場合には、単独あるいは適時薬理学的に許容される賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤もしくはシロップ剤等により経口的に、あるいは注射剤もしくは経皮吸収剤、座薬等により非経口的に投与することができる。

また、本発明化合物は他の薬物と組み合わせて用いることができる。この場合併用投与であっても、配合剤として用いても良い。組み合わせに用いられる薬物としては、血栓溶解剤、抗血小板薬、脳保護薬、抗浮腫薬、抗凝固薬、解熱薬、脳循環代謝改善薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、抗炎症薬、ACE 阻害薬、消炎鎮痛薬又は血糖調節薬等が挙げられる。

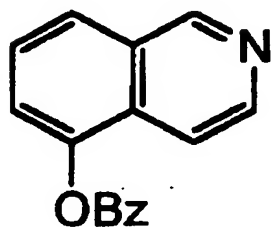
また、本発明化合物は外科的療法、低体温療法や高圧酸素療法等

の際にも併用して用いることができる。

### 発明を実施するための最良の形態

以下に、参考例、実施例および試験例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

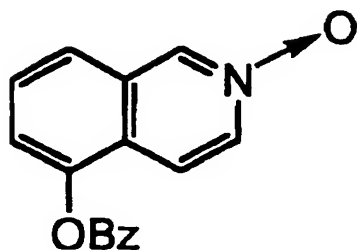
#### <参考例 1> 5-ベンゾイルオキシイソキノリン



5-ヒドロキシイソキノリン(15.0g, 103mmol)のジクロロメタン(300mL)溶液にトリエチルアミン(10.9g、108mmol)を加え、0℃に冷却した。攪拌下、塩化ベンゾイル(15.2g, 108mmol)を滴下し、室温に昇温させた。室温にて6時間攪拌後、ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去することにより、淡褐色液体の表題化合物を26.6g得た。収率定量的。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 7.68(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.79–7.85(3H, m), 8.12–8.16(1H, m), 8.28(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.55(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 9.45(1H, s).

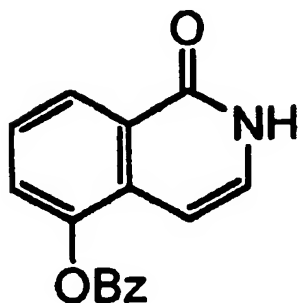
<参考例 2> 5-ベンゾイルオキシイソキノリン N-オキシド



参考例 1 の化合物(1.92g, 7.70mmol)のジクロロメタン(100mL)溶液に 3-クロロ過安息香酸(2.45g, 9.24mmol)を加え、室温にて 6 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、淡褐色粉末の表題化合物を 2.35g 得た。収率定量的。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 7.61(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.67(2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.75(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.82(1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.86–7.88(2H, m), 8.14(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.26(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.07(1H, s).

<参考例 3> 5-ベンゾイルオキシ-1,2-ジヒドロ-1-オキソイソキノリン

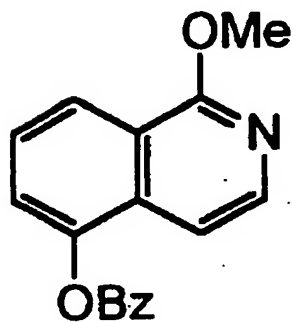


参考例 2 の化合物(29.9g, 123mmol)に無水酢酸(100mL)を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、エタノール(100mL)、水(50mL)を加え、30 分間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣にエタ

ノールを加え、析出晶を濾取し、エタノールにて洗浄後、風乾することにより、褐色粉末の表題化合物を 19.0g 得た。収率 64%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 6.40(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.21(1H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.57(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.64–7.72(3H, m), 7.81(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.23(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 11.45(1H, brs).

<参考例 4> 5-ベンゾイルオキシ-1-メトキシイソキノリン

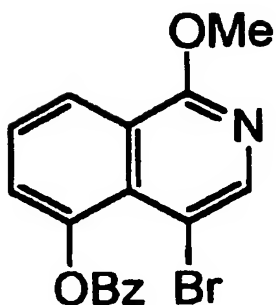


参考例 3 の化合物(22.1g、83.3mmol)のトルエン(300mL)溶液に酸化銀(I)(57.9g、250mmol)、ヨウ化メチル(30mL)を加え、8 時間加熱還流した。反応液をセライトを用いて濾過し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン:酢酸エチル(20:1→10:1)]にて精製することにより、無色粉末の表題化合物を 9.83g 得た。収率 42%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.10(3H, s), 7.29(1H, d,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 7.66–7.73(3H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.82(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 8.26(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ).

<参考例 5> 5-ベンゾイルオキシ-4-ブロモ-1-メトキシイソキノリン





参考例 4 の化合物(9.83g、35.2mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液を 0°C に冷却し、攪拌下、N-ブロモスクシンイミド(6.39g、35.9mmol)を少量ずつ加えた。0°C にて 30 分間攪拌した後、室温に昇温し、16 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン:酢酸エチル(20:1→10:1)]にて精製することにより、無色粉末の表題化合物を 11.6g 得た。収率 92%。  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 4.10(3H, s), 7.66(2H, t, J = 8.3Hz), 7.77 – 7.82(3H, m), 8.22(2H, d, J = 8.3Hz), 8.26(1H, s), 8.28 – 8.32(1H, m).

<参考例 6> 5-ベンゾイルオキシ-4-(4-ホルミルフェニル)-1-メトキシイソキノリン

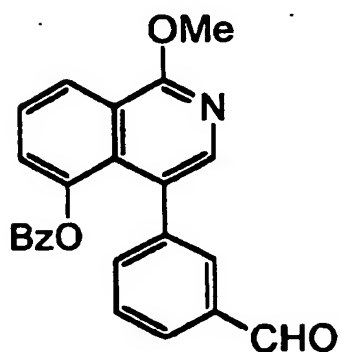


参考例 5 の化合物(20.0g、55.8mmol)および 4-ホルミルフェニルホルム酸(12.6g、83.8mmol)のトルエン(50mL)懸濁液に、[1,1'-ビス(ジ

フェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(1:1)錯体(1.22g、1.67mmol)および 2mol/L 炭酸ナトリウム水溶液(55.8mL, 112mmol)を加え、5 時間加熱還流した。冷後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に少量の酢酸エチルを加え、結晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、風乾することにより、黄色粉末の表題化合物を 16.6g 得た。収率 78%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.15(3H, s), 7.30(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.42(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.51–7.55(5H, m), 7.68(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, s), 8.32(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.59(1H, s).

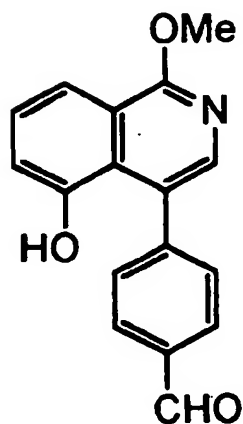
<参考例 7> 5-ベンゾイルオキシ-4-(3-ホルミルフェニル)-1-メトキシイソキノリン



参考例 5 の化合物(3.58g、10.0mmol)および 3-ホルミルフェニルホウ酸(2.55g、15.0mmol)を用い、参考例 6 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 2.91g 得た。収率 76%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.14(3H, s), 7.23–7.33(4H, m), 7.46–7.49(2H, m), 7.53–7.60(2H, m), 7.67(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.73–7.80(3H, m), 8.32(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 9.77(1H, s).

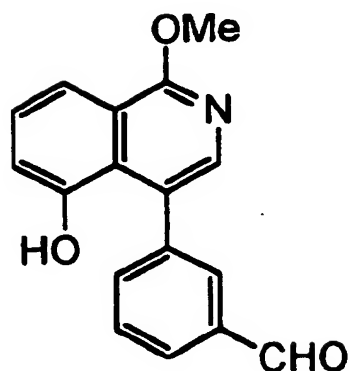
<参考例 8> 4-(4-ホルミルフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メトキシ  
イソキノリン



参考例 6 の化合物 (6.65g, 17.3mmol) のエタノール-水 (2:1, 150mL) 懸濁液に、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (17.3mL, 17.3mmol) を加え、1 時間加熱還流した。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [ヘキサン:酢酸エチル=4:1] にて精製することにより、淡黄色粉末の表題化合物を 2.08g 得た。収率 43%。

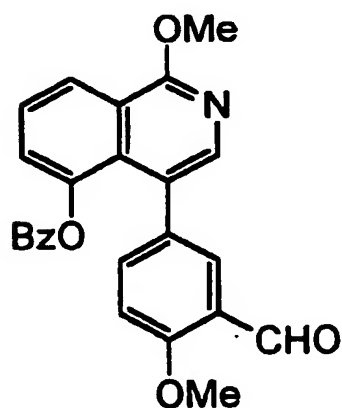
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.08 (3H, s), 7.05 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 10.04 (1H, s), 10.06 (1H, s).

<参考例 9> 4-(3-ホルミルフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メトキシ  
イソキノリン



参考例 7 の化合物(4.46g、11.6mmol)を用い、参考例 8 と同様の方法により、淡黄色アモルファスの表題化合物を 2.43g 得た。収率 75%。  
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.07(3H, s), 7.04(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.47(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.66–7.70(2H, m), 7.74(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.85–7.87(2H, m), 10.06(1H, s) 9.80–10.20(1H, br).

<参考例 10> 5-ベンゾイルオキシ-4-(3-ホルミル-4-メトキシフェニル)-1-メトキシイソキノリン

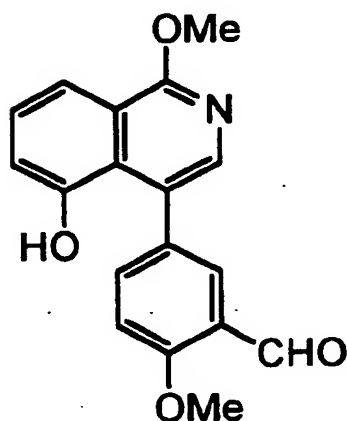


参考例 5 の化合物(1.79g、5.00mmol)および 3-ホルミル-4-メトキシフェニルホウ酸(1.35g、7.50mmol)を用い、参考例 6 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 317mg 得た。収率 15%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.55(3H, s), 4.18(3H, s), 6.54(1H, d,  $J =$

8.8Hz), 7.29(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.35–7.40(2H, m), 7.53(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.60–7.67(3H, m), 7.74–7.76(2H, m), 8.34(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 10.20(1H, s).

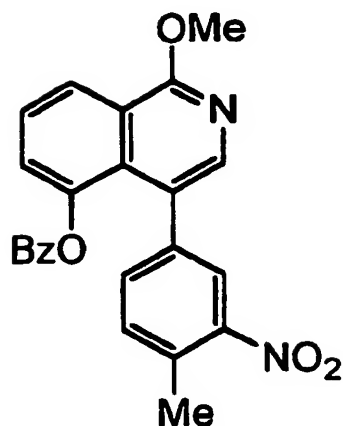
<参考例 11> 4-(3-ホルミル-4-メトキシフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン



参考例 10 の化合物(315mg、762 $\mu\text{mol}$ )を用い、参考例 8 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を 192mg 得た。収率 81%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.97(3H, s), 4.06(3H, s), 7.03(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.45(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.60–7.65(3H, m), 7.72(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 10.42(1H, s).

<参考例 12> 5-ベンゾイルオキシ-1-メトキシ-4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)イソキノリン



参考例 5 の化合物 (2.51g、7.00mmol) および 4-メチル-3-ニトロフェニルホウ酸 (1.90g、10.5mmol) を用い、参考例 6 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 2.51g 得た。収率 87%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.04 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.14 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J = 7.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.62–7.69 (2H, m), 7.77–7.81 (3H, m), 8.32 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

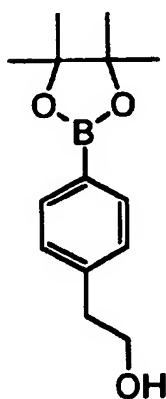
<参考例 13> 1,5-ジメトキシ-4-[4-(2-ジメチルアミノ)エチル-3-ニトロフェニル]イソキノリン



参考例 12 の化合物(2.07g、5.00mmol)の N,N-ジメチルホルムアミド (50mL)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3.32mL, 25.0mmol)を加え、6 時間加熱環流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣にエタノール(50mL)次いで水素化ホウ素ナトリウム(567mg, 15.0mmol)を加え、5 時間加熱環流した。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル(1:1)→酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン(10:1:0.1)]にて精製することにより、褐色粘濁性液体の表題化合物を 498mg 得た。収率 26%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.36(6H, s), 2.68(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.14(2H, brs), 3.56(3H, s), 4.16(3H, s), 7.02(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.48–7.53(2H, m), 7.78(1H, s), 7.88(1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.95(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

<参考例 14> 2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)フェニル]エタノール

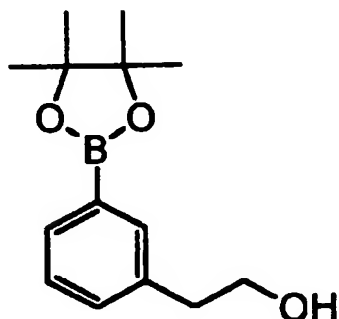


2-(4-ブロモフェニル)エタノール(500mg, 2.49mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン(632mg, 2.49mmol)、酢酸カリウム(733mg, 7.47mmol)および[1,1'-ビス(ジ

フェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(1:1)錯体(102mg, 124 $\mu$ mol)を加え、120°Cにて5時間攪拌した。反応液に氷水およびトルエンを加え、不溶物を濾去した。有機層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル=1:1]にて精製することにより、淡黄色油状物の表題化合物を455mg得た。収率89%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.34(12H, s), 2.89(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.87(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.25(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ).

<参考例 15> 2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)フェニル]エタノール

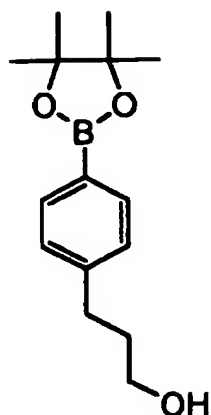


2-(3-ブロモフェニル)エタノール(4.17g, 20.7mmol)を用い、参考例14と同様の方法により、黄色油状物の表題化合物を3.98g得た。収率77%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.35(12H, s), 2.88(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.87(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.32–7.37(2H, m), 7.67–7.69(2H, m).

<参考例 16> 3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)フェニル]プロパノール

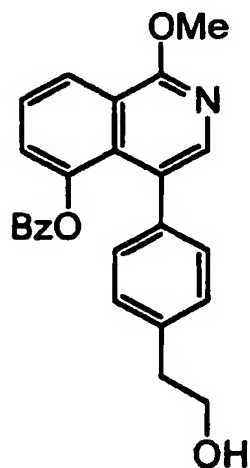




3-(4-ブロモフェニル)プロパノール(508mg, 2.36mmol)を用い、参考例 14 と同様の方法により、黄色油状物の表題化合物を 229mg 得た。収率 37%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.34(12H, s), 1.86 – 1.93(2H, m), 2.70 – 2.75(2H, m), 3.65 – 3.69(2H, m), 7.22(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.74(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ).

<参考例 17> 5-ベンゾイルオキシ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-メトキシイソキノリン

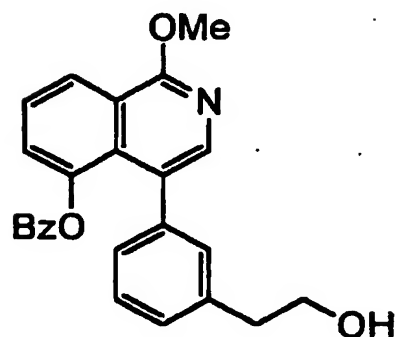


参考例 5 の化合物(634mg, 1.77mmol)および参考例 14 の化合物(440mg, 1.77mmol)を用い、参考例 6 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題

化合物を 225mg 得た。収率 32%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 2.45(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.53(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.18(3H, s), 6.89(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.31(2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.38(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.51–7.55(1H, m), 7.61(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.68(2H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 7.77(1H, s), 8.34(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

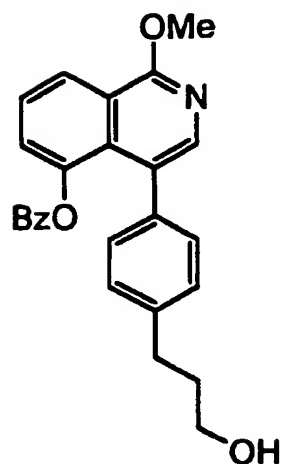
<参考例 18> 5-ベンゾイルオキシ-4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-メトキシイソキノリン



参考例 5 の化合物 (5.07g, 14.2mmol) および参考例 15 の化合物 (3.52g, 14.2mmol) を用い、参考例 6 と同様の方法により、黄色油状物の表題化合物を 4.05g 得た。収率 71%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 2.54–2.64(2H, m), 3.64(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.18(3H, s), 6.66(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.02(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.08(1H, s), 7.17–7.19(1H, m), 7.28–7.31(2H, m), 7.39(1H, dd,  $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.49–7.54(1H, m), 7.59–7.63(3H, m), 7.77(1H, s), 8.34(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ).

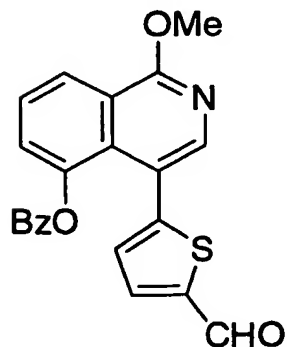
<参考例 19> 5-ベンゾイルオキシ-4-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-メトキシイソキノリン



参考例 5 の化合物 (5.12g, 14.3mmol) および参考例 16 の化合物 (3.75g, 14.3mmol) を用い、参考例 6 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を 3.03g 得た。収率 51%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.52–1.59 (2H, m), 2.27 (2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.18 (3H, s), 6.85 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.18 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.29 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.65 (2H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, s), 8.33 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

<参考例 20> 5-ベンゾイルオキシ-4-(5-ホルミル-2-チエニル)-1-メトキシイソキノリン

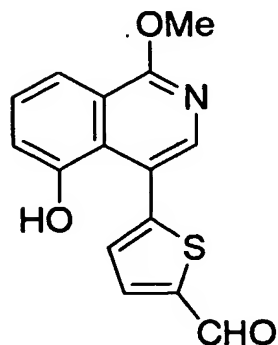


参考例 5 の化合物 (1.00g, 2.79mmol) の無水 1,4-ジオキサン (60mL)

溶液に、5-ホルミル-2-チオフェンホウ酸(1.31g, 8.38mmol)、トリエチルアミン(1.17mL, 8.38mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(1:1)錯体(228mg, 280 $\mu$ mol)を加え、9時間加熱還流した。冷後、反応液をセライトにて濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ〔ヘキサン：酢酸エチル(4:1)〕にて精製することにより、淡黄色粉末の表題化合物を 990mg 得た。収率 91%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 4.19(3H, s), 6.92(1H, d,  $J = 3.9\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J = 3.4\text{Hz}$ ), 7.34(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.47(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 7.55(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.66(1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.82(2H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 7.93(1H, s), 8.35(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 9.38(1H, s).

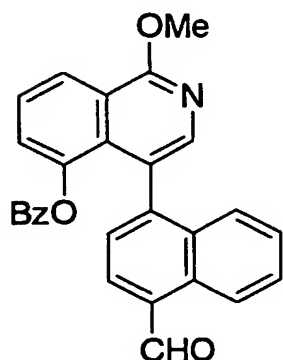
<参考例 21> 4-(5-ホルミル-2-チエニル)-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン



参考例 20 の化合物(49.3mg, 127 $\mu$ mol)のエタノール(3mL)溶液に、炭酸水素ナトリウム(31.9mg, 380 $\mu$ mol)を加え、8時間加熱還流した。冷後、水を加え、1mol/L 塩酸を用いて pH1 とした。これを酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ〔ヘキサン：酢酸エチル=4:1〕にて精製することにより、淡黄色粉末の表題化合物を 30.3mg 得た。収率 84%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.17(3\text{H}, \text{s}), 7.14(1\text{H}, \text{dd}, J = 7.8, 1.0\text{Hz}), 7.51(1\text{H}, \text{t}, J = 7.8\text{Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{d}, J = 3.4\text{Hz}), 7.92(1\text{H}, \text{s}), 7.97(1\text{H}, \text{dd}, J = 8.3, 1.0\text{Hz}), 9.96(1\text{H}, \text{s}).$

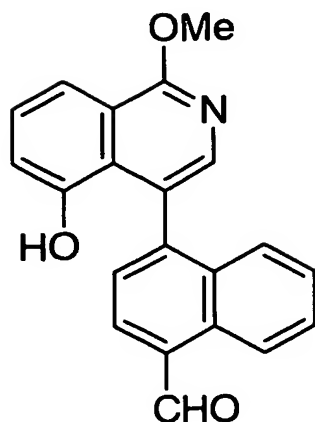
<参考例 22> 5-ベンゾイルオキシ-4-(4-ホルミル-1-ナフチル)-1-メトキシイソキノリン



参考例 5 の化合物(1.43g, 4.00mmol)および 4-ホルミル-1-ナフタレンハウ酸(1.00g, 5.00mmol)を用い、参考例 6 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を 1.23g 得た。収率 71%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta) : 4.19(3\text{H}, \text{s}), 6.82-6.84(2\text{H}, \text{m}), 7.09(2\text{H}, \text{t}, J = 7.9\text{Hz}), 7.40-7.52(4\text{H}, \text{m}), 7.58(1\text{H}, \text{dd}, J = 6.7, 1.2\text{Hz}), 7.65-7.69(1\text{H}, \text{m}), 7.75-7.82(2\text{H}, \text{m}), 7.88(1\text{H}, \text{s}), 8.38(1\text{H}, \text{dd}, J = 7.3, 1.2\text{Hz}), 8.96(1\text{H}, \text{d}, J = 8.6\text{Hz}), 9.95(1\text{H}, \text{s}).$

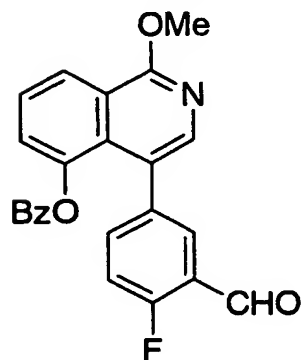
<参考例 23> 4-(4-ホルミル-1-ナフチル)-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン



参考例 22 の化合物 (610mg, 1.41mmol) のエタノール (15mL) 溶液に、水酸化カリウム (92.0mg, 1.41mmol) を加え、1 時間加熱還流した。冷後、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ [ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1] にて精製後、ジイソプロピルエーテルを加え、析出晶を濾取することにより、無色粉末の表題化合物を 328mg 得た。収率 71%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.14 (3H, s), 6.90 (1H, brd,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 7.41 – 7.50 (3H, m), 7.64 – 7.70 (2H, m), 7.76 – 7.80 (2H, m), 8.22 (1H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 9.25 (1H, d,  $J = 9.2\text{Hz}$ ), 9.74 (1H, brs), 10.45 (1H, s).

< 参考例 24 > 5-ベンゾイルオキシ-4-(4-フルオロ-3-ホルミルフェニル)-1-メトキシイソキノリン

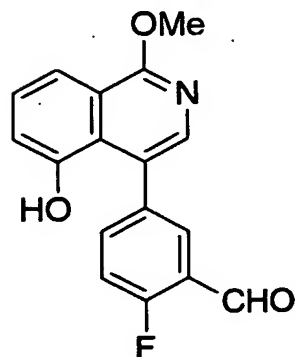


参考例 5 の化合物 (1.79g, 5.00mmol) のトルエン (50mL) 溶液に

4-フルオロ-3-ホルミルフェニルホウ酸 (1.01g, 6.00mmol)、2mol/L炭酸ナトリウム水溶液 (5.00mL, 10.0mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(1:1)錯体 (204mg, 250 $\mu$ mol) を加え、5時間加熱還流した。冷後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン:酢酸エチル=4:1]にて精製することにより、無色粉末の表題化合物を 1.58g 得た。収率 79%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.14 (3H, s), 7.07 (1H, dd,  $J = 7.9, 10.4\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.54–7.69 (6H, m), 7.77–7.80 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 9.92 (1H, s).

< 参考例 25 > 4-(4-フルオロ-3-ホルミルフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン

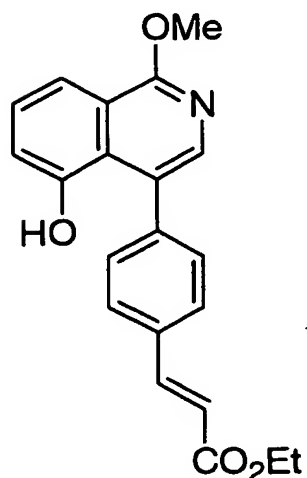


参考例 24 の化合物 (1.58g, 3.93mmol) のエタノール (80mL) 溶液に炭酸水素ナトリウム (991mg, 11.8mmol) を加え、8時間加熱還流した。冷後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣にジクロロメタンを加え、濾取し、乾燥することにより、淡黄色粉末の表題化合物を 765mg 得た。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン:酢酸エチル=4:1]にて精製し、更に 155mg を

得た。総収量 920mg。収率 97%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.07 (3H, s), 7.04–7.06 (1H, m), 7.39 (1H, dd,  $J = 10.4, 7.9\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.68–7.77 (4H, m), 10.05 (1H, s), 10.28 (1H, s).

<参考例 26> 4-(5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン-4-イル) ケイ皮酸エチル



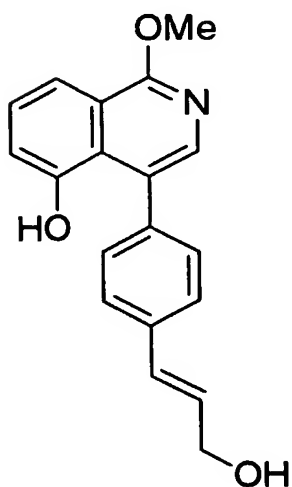
60%水素化ナトリウム、油性(301mg, 7.52mmol)のテトラヒドロフラン(35mL)懸濁液に、氷冷下、ジエチルホスホノ酢酸エチル(853  $\mu\text{L}$ , 4.30mmol)を滴下し、15 分間攪拌した。これに参考例 8 の化合物(1.00g, 3.58mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液を滴下し、徐々に室温に戻しながら 4 時間攪拌した。反応液を氷水(100mL)に注ぎ、室温にて 30 分間攪拌した。これを酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン：酢酸エチル=4:1]にて精製することにより、淡黄色粉末の表題化合物を 947mg 得た。収率 76%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.26(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 4.05(3H, s), 4.19(2H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.64(1H, d,  $J = 15.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J =$



7.3Hz), 7.35(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.44(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.65–7.72(5H, m), 9.96(1H, brs).

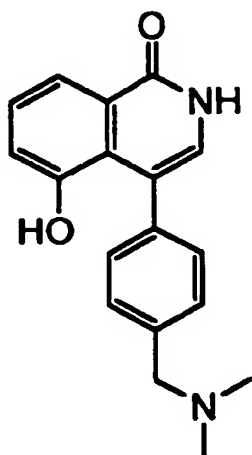
<参考例 27> 5-ヒドロキシ-4-[4-(3-ヒドロキシプロペン-1-イル)フェニル]-1-メトキシイソキノリン



水素化リチウムアルミニウム(146mg, 3.07mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)懸濁液に、氷冷下、参考例 26 の化合物(537mg, 1.54mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を滴下し、徐々に室温に戻しながら 3 時間攪拌した。反応液に水(5mL)、2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(1mL)を加え 30 分間攪拌した。これをセライトを用いて濾過し、残渣を酢酸エチル(20mL)にて洗浄した。濾液の有機層を分取し、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ〔ヘキサン：酢酸エチル=1：1〕にて精製することにより、無色粉末の表題化合物を 173mg 得た。収率 37%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 4.15(3H, s), 4.39(2H, dt,  $J = 5.5, 1.2\text{Hz}$ ), 5.48(1H, s), 6.48(1H, dt,  $J = 15.9, 5.5\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 15.9\text{Hz}$ ), 7.10(1H, dd,  $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$ ), 7.44–7.50(3H, m), 7.54(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.73(1H, s), 7.93–7.96(1H, m).

<実施例 1> 1,2-ジヒドロ-4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



工程 1: 参考例 8 の化合物(300mg, 1.07mmol)のメタノール(15mL)溶液に、2 mol/L ジメチルアミン-メタノール溶液(3.21mL, 6.42mmol)および塩化亜鉛(73.2mg, 537 $\mu$ mol)を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(67.2mg, 1.07mmol)を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に少量のジクロロメタンを加え、結晶を濾取し、ジクロロメタンにて洗浄後、風乾することにより、淡褐色粉末の 4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリンを 262mg 得た。収率 79%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.19(6H, s), 3.43(2H, s), 4.06(3H, s), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.25(4H, s), 7.44(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.64(1H, s), 7.71(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.88(1H, s)。

工程 2: 4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン(102mg, 331 $\mu$ mol)の酢酸(15mL)溶液に、47%

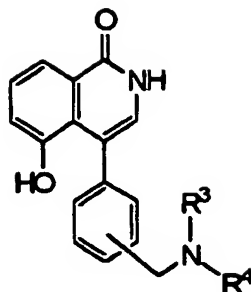
臭化水素酸(1.5mL)および水(1.5mL)を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて塩基性とした。析出晶を濾取し、水洗後、風乾することにより、褐色粉末の表題化合物を 66.2mg 得た。収率 68%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.17(6H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.67(1H, bs), 11.27(1H, br s).

HR-MS ( $m/z$ ) : 294.1383 (+1.5mmu).

<実施例 2～44> 実施例 1 と同様の方法により、下記表 13 記載の化合物を得た。

[表 1 3]



実施例	position	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	実施例	position	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
2	4	NEt <sub>2</sub>	24	4	N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -cyclohexenyl
3	4	NPr <sub>2</sub>	25	4	NHEt
4	4	NBu <sub>2</sub>	26	4	NHPr
5	4	N(pentyl) <sub>2</sub>	27	4	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
6	4	N(Me)Pr	28	4	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>
7	4	N(Me)Bu	29	4	NHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
8	4	N(Me)pentyl	30	4	NHPh
9	4	N(Me)hexyl	31	4	NHCH <sub>2</sub> Ph
10	4	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	32	4	pyrrolidin-1-yl
11	4	N(Me)Ph	33	4	piperidin-1-yl
12	4	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph	34	4	morpholin-1-yl
13	4	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	35	4	piperazin-1-yl
14	4	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	36	4	1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl
15	4	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	37	4	4-Ph-piperazin-1-yl
16	4	N(Et)CH <sub>2</sub> Ph	38	4	4-Bn-piperazin-1-yl
17	4	N(CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> Ph	39	4	4-piperidinopiperidin-1-yl
18	4	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> Ph	40	3	NMe <sub>2</sub>
19	4	N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	41	3	NEt <sub>2</sub>
20	4	N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	42	3	NPr <sub>2</sub>
21	4	N(Me)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	43	3	pyrrolidin-1-yl
22	4	N(Me)-3-picoyl	44	3	piperidin-1-yl
23	4	N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl			

## 《実施例 2 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.07(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.57(4H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.64(2H, s), 6.38(1H, brs), 7.13(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.40–7.46(3H, m), 7.49(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.12(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 9.38(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.48 ; H, 6.94 ; N, 8.57(%).

Found : C, 73.40 ; H, 6.83 ; N, 8.43(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 322.1681 (+0.0mmu).

## 《実施例 3 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 0.85(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.43–1.48(4H, m), 2.36(4H, brs), 3.53(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.21(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.28(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.60 ; H, 7.62 ; N, 7.70(%).

Found : C, 72.48 ; H, 7.25 ; N, 7.67(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 350.1965 (–3.0mmu).

## 《実施例 4 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 0.86(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.24–1.33(4H, m), 1.39–1.46(4H, m), 2.39(4H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.58(1H, s), 11.24(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.71 ; H, 8.01 ; N,

7.36(%).

Found : C, 75.65 ; H, 8.12 ; N, 7.32(%).

HR-MS (m/z) : 378.2275 (-3.2mmu).

《実施例 5 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.85(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.23–1.26(6H, m), 1.42–1.45(4H, m), 2.38(4H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 6.71(1H, s), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.30–9.80(1H, br), 11.10–11.40(1H, br).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$  : C, 76.39 ; H, 8.44 ; N, 6.85(%).

Found : C, 76.36 ; H, 8.70 ; N, 6.80(%).

HR-MS (m/z) : 406.2613 (-0.7mmu).

《実施例 6 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.88(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.45–1.54(2H, m), 2.12(3H, s), 2.31(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.45(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.09 ; H, 6.90 ; N, 8.64(%).

Found : C, 74.17 ; H, 6.97 ; N, 8.69(%).

HR-FAB $^+$  (m/z) : 323.1773 (+1.4mmu).

## 《実施例 7 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.88(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.29–1.34(2H, m), 1.42–1.48(2H, m), 2.12(3H, s), 2.34(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.45(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.57 ; H, 7.21 ; N, 8.28(%).

Found : C, 74.50 ; H, 7.25 ; N, 8.35(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 336.1815 ( $-2.3\text{mmu}$ ).

## 《実施例 8 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.87(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.26–1.30(4H, m), 1.40–1.55(2H, m), 2.11(3H, s), 2.34(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.45(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  : C, 75.40 ; H, 7.48 ; N, 7.99(%).

Found : C, 75.21 ; H, 7.51 ; N, 8.07(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 351.2052 ( $-2.0\text{mmu}$ ).

## 《実施例 9 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.86(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.27–1.31(6H, m), 1.44–1.47(2H, m), 2.11(3H, s), 2.34(2H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.45(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot 1/10H_2O$  : C, 75.42 ; H, 7.76 ; N, 7.65(%).

Found : C, 75.35 ; H, 7.74 ; N, 7.72(%).

HR-MS (m/z) : 364.2126 (-2.5mmu).

《実施例 10 の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.57(4H, t,  $J = 6.4Hz$ ), 3.46–3.51(4H, m), 3.66(2H, s), 4.39(2H, t,  $J = 5.4Hz$ ), 6.73(1H, d,  $J = 5.9Hz$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.19–7.26(4H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 9.65(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.9Hz$ ).  
Anal. Calcd. for  $C_{20}H_{22}N_2O_4 \cdot 3/10H_2O$  : C, 66.76 ; H, 6.33 ; N, 7.79(%).

Found : C, 66.79 ; H, 6.34 ; N, 7.66(%).

HR-FAB $^+$  (m/z) : 355.1644 (-1.4 mmu).

《実施例 11 の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.03(3H, s), 4.59(2H, s), 6.62(1H, t,  $J = 7.3Hz$ ), 6.71–6.76(3H, m), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0Hz$ ), 7.11–7.22(6H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 7.76(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0Hz$ ), 9.65(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.9Hz$ ).

Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{20}N_2O_2 \cdot 4/5H_2O$  : C, 74.49 ; H, 5.87 ; N, 7.55(%).

Found : C, 74.42 ; H, 5.65 ; N, 7.42(%).

HR-FAB $^+$  (m/z) : 357.1581 (-2.2mmu).

《実施例 12 の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.12(3H, s), 3.51(2H, s), 3.53(2H, s),



6.74(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.22–7.39(10H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 3.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 76.57 ; H, 6.02 ; N, 7.44(%).

Found : C, 76.54 ; H, 6.01 ; N, 7.44(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 370.1671 ( $-1.0\text{mmu}$ ).

#### 《実施例 13 の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.09(3H, s), 3.46(2H, s), 3.48(2H, s), 3.74(3H, s), 6.74(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.91(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.21–7.33(7H, m), 7.75(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.64 ; H, 6.06 ; N, 6.96(%).

Found : C, 74.56 ; H, 6.17 ; N, 6.95(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 401.1855 ( $-1.1\text{mmu}$ ).

#### 《実施例 14 の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.08(3H, s), 2.87(6H, s), 3.41(2H, s), 3.46(2H, s), 6.69–6.71(3H, m), 6.95(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.20–7.29(5H, m), 7.72(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 11.23(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.37 ; H, 6.77 ; N, 9.74(%).

Found : C, 72.60 ; H, 6.38 ; N, 9.73(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 413.2090 ( $-1.4\text{mmu}$ ).

## 《実施例 15 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.06(3H, s), 3.44(2H, s), 4.94(2H, s), 6.53(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.69(1H, s), 6.92(1H, brs), 7.00(2H, d,  $J = 8.3$ ), 7.19–7.27(5H, m), 7.69(1H, brs), 11.21(1H, brs).  
HR-MS ( $m/z$ ) : 385.1805 (+1.5 mmu).

## 《実施例 16 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.04(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.56(2H, s), 3.57(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.21–7.40(10H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.59(1H, s), 11.25(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).  
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  : C, 78.10 ; H, 6.29 ; N, 7.29(%).  
Found : C, 77.88 ; H, 6.47 ; N, 7.28(%).  
HR-MS ( $m/z$ ) : 384.1802 (-3.5mmu).

## 《実施例 17 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.20(2H, s), 3.76(2H, s), 3.79(2H, s), 6.74(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.22–7.40(10H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.64(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).  
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.14 ; H, 5.37 ; N, 6.73(%).  
Found : C, 72.13 ; H, 5.49 ; N, 6.71(%).  
HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 415.1630 (-2.8mmu).

## 《実施例 18 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.10(6H, s), 3.59(2H, s), 3.60(2H, s), 6.72–6.73(1H, m), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.21–7.39(10H, m),

7.77(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.60(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.06 ; H, 6.88 ; N, 9.73(%).

Found : C, 75.04 ; H, 6.92 ; N, 9.71(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 428.2350 (+1.2mmu).

《実施例 19 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.21(3H, s), 2.60–2.64(2H, m), 2.80(2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.54(2H, s), 6.72(1H, s), 7.00(1H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.15–7.33(10H, m), 7.77(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.65(1H, s), 11.26(1H, s).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.49 ; H, 6.33 ; N, 7.23(%).

Found : C, 77.49 ; H, 6.41 ; N, 7.30(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 385.1923 (+0.7mmu).

《実施例 20 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.19(3H, s), 2.55–2.59(2H, m), 2.71–2.75(2H, m), 3.53(2H, s), 3.71(3H, s), 6.73(1H, s), 6.84(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.99–7.01(1H, m), 7.10–7.21(6H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.30–9.80(1H, br), 11.10–11.40(1H, br).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 415.2039 (+1.8mmu).

《実施例 21 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 1.76–1.81(2H, m), 2.13(3H, s), 2.38(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.62(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.46(2H, s), 6.72–6.74(1H,

m), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.15–7.34(10H, m), 7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.64(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 78.01 ; H, 6.60 ; N, 7.00(%).

Found : C, 78.00 ; H, 6.58 ; N, 7.06(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 399.2076 (+0.3mmu).

#### 《実施例 22 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.12(3H, s), 3.53(2H, s), 3.57(2H, s), 6.74(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.22–7.28(4H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dd,  $J = 7.8, 4.9\text{Hz}$ ), 7.76–7.79(2H, m), 8.48(1H, dd,  $J = 4.9, 2.0\text{Hz}$ ), 8.55(1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 4/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 71.60 ; H, 5.90 ; N, 10.89(%).

Found : C, 71.52 ; H, 5.89 ; N, 10.84(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 409.1943 (+2.7 mmu).

#### 《実施例 23 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 0.70–0.90(2H, m), 1.10–1.30(3H, m), 1.50–1.70(4H, m), 1.75–1.85(2H, m), 2.10(3H, s), 2.15(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.43(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76–7.78(1H, m), 9.62(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.77 ; H, 7.58 ; N, 7.27(%).

Found : C, 74.77 ; H, 7.37 ; N, 7.34(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 377.2219 (-1.0mmu).

《実施例 24 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.48–1.57(4H, m), 1.90–1.93(4H, m), 2.10–2.13(5H, m), 2.42–2.46(2H, m), 3.47(2H, s), 5.40(1H, s), 6.68(1H, s), 6.92(1H, s), 7.19(4H, s), 7.26(1H, t, J = 7.8Hz), 7.69(1H, d, J = 7.3Hz), 10.90–11.50(1H, br).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 415.2039 (+1.8mmu).

《実施例 25 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.23(3H, t, J = 7.3Hz), 6.73(1H, d, J = 5.9Hz), 7.06(1H, d, J = 7.3Hz), 7.33–7.42(5H, m), 7.79(1H, d, J = 7.8Hz), 8.71(1H, brs), 9.67(1H, s), 11.36(1H, d, J = 5.9Hz).

HR-MS (m/z) : 294.1383 (+1.5mmu).

《実施例 26 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.88(3H, t, J = 7.3Hz), 1.41–1.50(2H, m), 3.69(2H, s), 6.71(1H, s), 7.00(1H, d, J = 6.8Hz), 7.19(2H, d, J = 8.3Hz), 7.23(2H, d, J = 8.3Hz), 7.31(1H, t, J = 7.8Hz), 7.76–7.78(1H, m), 9.20–10.00(1H, br), 10.90–11.60(1H, br).

HR-MS (m/z) : 308.1547 (+2.2mmu).

《実施例 27 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.60(2H, t, J = 5.9Hz), 3.49(2H, brs), 3.72(2H, s), 7.00(1H, d, J = 7.3Hz), 7.19–7.25(4H, m), 7.31(1H, t, J = 7.8Hz), 7.77(1H, d, J = 7.8Hz), 11.28(1H, brs).

HR-MS (m/z) : 310.1307 (-1.0mmu).

## 《実施例 28 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 1.03(6\text{H}, \text{t}, J = 6.8\text{Hz}), 2.58(4\text{H}, \text{q}, J = 6.8\text{Hz}), 2.63-2.76(4\text{H}, \text{m}), 3.83(2\text{H}, \text{s}), 6.77(1\text{H}, \text{s}), 7.12(1\text{H}, \text{d}, J = 7.3\text{Hz}), 7.31-7.42(5\text{H}, \text{m}), 8.07(1\text{H}, \text{d}, J = 7.3\text{Hz}).$

HR-MS ( $m/z$ ) : 365.2134 (+3.1mmu).

## 《実施例 29 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta) : 3.85(2\text{H}, \text{s}), 4.18(2\text{H}, \text{s}), 6.74(1\text{H}, \text{d}, J = 5.9\text{Hz}), 7.06(1\text{H}, \text{d}, J = 6.8\text{Hz}), 7.33-7.41(5\text{H}, \text{m}), 7.79(1\text{H}, \text{d}, J = 7.8\text{Hz}), 9.69(1\text{H}, \text{s}), 11.35(1\text{H}, \text{d}, J = 6.3\text{Hz}).$

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 325.1163 (-2.5mmu).

## 《実施例 30 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 4.30(2\text{H}, \text{s}), 6.57(1\text{H}, \text{brs}), 6.67(2\text{H}, \text{d}, J = 7.3\text{Hz}), 6.71(1\text{H}, \text{d}, J = 5.9\text{Hz}), 7.00(1\text{H}, \text{dd}, J = 7.8, 1.0\text{Hz}), 7.08(2\text{H}, \text{t}, J = 7.8\text{Hz}), 7.21-7.33(5\text{H}, \text{m}), 7.77(1\text{H}, \text{dd}, J = 7.8, 1.0\text{Hz}), 9.63(1\text{H}, \text{s}), 11.28(1\text{H}, \text{d}, J = 5.9\text{Hz}).$

HR-MS ( $m/z$ ) : 342.1353 (-1.6mmu).

## 《実施例 31 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta) : 3.79(4\text{H}, \text{brs}), 6.72(1\text{H}, \text{d}, J = 5.9\text{Hz}), 7.01(1\text{H}, \text{d}, J = 8.8\text{Hz}), 7.23-7.41(10\text{H}, \text{m}), 7.78(1\text{H}, \text{d}, J = 7.8\text{Hz}), 9.63(1\text{H}, \text{s}), 11.29(1\text{H}, \text{d}, J = 5.4\text{Hz}).$

HR-MS ( $m/z$ ) : 356.1537 (+1.2mmu).

## 《実施例 32 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta) : 1.72(4\text{H}, \text{s}), 3.62(2\text{H}, \text{s}), 6.73(1\text{H}, \text{d}, J =$

5.9Hz), 6.99–7.01(1H, m), 7.22(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ),  
7.76–7.78(1H, m), 9.65(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).  
HR-MS ( $m/z$ ) : 320.1518 ( $-0.7\text{mmu}$ ).

《実施例 33 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta)$  : 1.41(2H, brs), 1.51(4H, brs), 2.35(4H, brs),  
6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s),  
7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.65(1H, s),  
11.27(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).  
HR-MS ( $m/z$ ) : 334.1694 ( $+1.3\text{mmu}$ ).

《実施例 34 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 2.49(4H, brs), 3.58(2H, s), 3.74(4H, t,  $J = 4.9\text{Hz}$ ),  
6.81(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ),  
7.42–7.52(5H, m), 8.13(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 9.12(1H, brs).  
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 68.95 ; H, 6.17 ; N, 8.04(%).  
Found : C, 68.90 ; H, 6.15 ; N, 7.99(%).  
HR-MS ( $m/z$ ) : 336.1468 ( $-0.6\text{mmu}$ ).

《実施例 35 の化合物》

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6, \delta)$  : 2.45(4H, brs), 2.91(4H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ),  
3.50(2H, s), 6.72(1H, s), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.22(4H, s),  
7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 9.64(1H, brs),  
11.28(1H, brs).  
HR-MS ( $m/z$ ) : 335.1650 ( $+1.6\text{mmu}$ ).

## 《実施例 36 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.71(2H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 2.84(2H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 3.58(2H, s), 3.67(2H, s), 6.75 (1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 7.00–7.02(2H, m), 7.09–7.11(3H, m), 7.23–7.34(5H, m), 7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.65(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.90 ; H, 5.84 ; N, 7.27(%) .

Found : C, 77.88 ; H, 5.93 ; N, 7.31(%) .

HR-MS ( $m/z$ ) : 382.1693 (+1.2mmu) .

## 《実施例 37 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.55(4H, t,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 3.15(4H, t,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 3.55(2H, s), 6.74–6.79(2H, m), 6.93(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.01(1H; dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.19–7.24(6H; m), 7.32(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.67(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.74 ; H, 6.27 ; N, 9.92(%) .

Found : C, 73.65 ; H, 6.33 ; N, 9.70(%) .

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 412.1999 (–2.6mmu) .

## 《実施例 38 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.40(8H, brs), 3.46(2H, s), 3.47(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ) 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(1H, s), 7.22–7.34(6H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.64(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.89 ; H, 6.42 ; N,



9.83(%).

Found : C, 75.84 ; H, 6.44 ; N, 9.77(%).

HR-MS (m/z) : 425.2122 (+1.9 mmu).

《実施例 39 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.34–1.45(8H, m), 1.65(2H, d,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 1.88(2H, t,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 2.14(1H, t,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 2.41(4H, brs), 2.86(2H, d,  $J = 11.2\text{Hz}$ ), 6.71(1H, s), 6.96(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.17(4H, s), 7.28(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ).

HR-FAB $^+$  (m/z) : 418.2523 (+2.8 mmu).

《実施例 40 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.15(6H, s), 3.38(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.14–7.17(3H, m), 7.22–7.26(1H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.89 ; H, 6.20 ; N, 9.44(%).

Found : C, 72.86 ; H, 6.24 ; N, 9.45(%).

《実施例 41 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.97(6H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 6.71(1H, brs), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.19–7.23(3H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 11.26(1H, brs).

HR-MS (m/z) : 322.1663 (–1.8mmu).

## 《実施例 42 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.82(6H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.38–1.47(4H, m), 2.35(4H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 6.70(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.18–7.24(3H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.57(1H, s), 11.24(1H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.63 ; H, 7.52 ; N, 7.91(%).

Found : C, 74.55 ; H, 7.81 ; N, 8.05(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 350.1974 ( $-2.0\text{mmu}$ ).

## 《実施例 43 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.69(4H, s), 2.44(4H, s), 3.57(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.17–7.25(3H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.56 ; H, 6.32 ; N, 8.69(%).

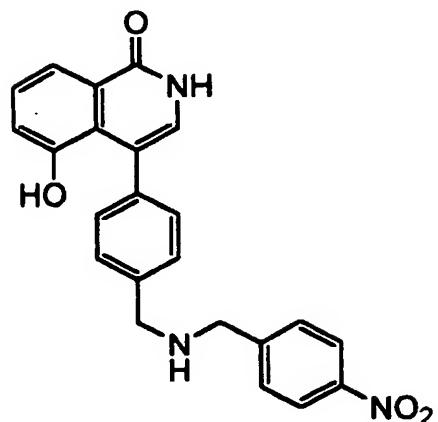
Found : C, 74.55 ; H, 6.49 ; N, 8.60(%).

## 《実施例 44 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.37–1.82(6H, m), 2.89(2H, brs), 4.29(2H, brs), 6.83(1H, brs), 7.05(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.33–7.39(5H, m), 7.80(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.17(1H, brs), 9.71(1H, s), 11.40(1H, brs).

HR-MS ( $m/z$ ) : 334.1700 ( $+1.9\text{mmu}$ ).

<実施例 45> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(4-ニトロベンジル)アミノメチル]フェニル]-1-オキソイソキノリン



参考例 8 の化合物 (200mg, 716  $\mu$ mol) のメタノール (10mL) 溶液に、塩化亜鉛 (48.8mg, 358  $\mu$ mol) 次いで 4-ニトロベンジルアミン (654mg, 4.30mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム (27.1mg, 716  $\mu$ mol) を加え、室温にて 1 時間攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム (27.1mg, 716  $\mu$ mol) を追加し、更に 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸-47%臭化水素酸-水 (8:1:1) 混液 (5ml) を加え、1 時間加熱環流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて pH8 とした後、酢酸エチルを加え、室温にて 15 分間攪拌した。析出晶を濾取し、水、酢酸エチルにて順次洗浄後、風乾した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ [酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン=10:1:1] に付し、黄褐色粉末の表題化合物を 76.2mg 得た。収率 26%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.74 (2H, s), 3.88 (2H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.01-7.03 (1H, m), 7.22 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.28 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ),

7.78(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 8.22(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

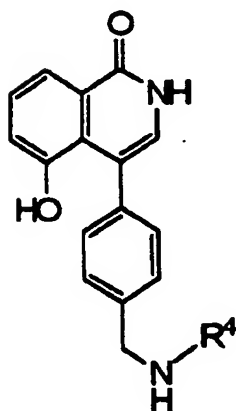
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 4/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 66.43 ; H, 4.99 ; N, 10.11(%).

Found : C, 66.44 ; H, 4.75 ; N, 10.39(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 402.1439 (-1.5mmu).

<実施例 46~57> 実施例 45 と同様の方法により、下記表 14 記載の化合物を得た。

[表 1 4]



実施例	R <sup>4</sup>	実施例	R <sup>4</sup>
46	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H	52	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
47	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	53	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
48	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	54	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OH
49	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	55	4-picoyl
50	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	56	3-picoyl
51	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	57	CH <sub>2</sub> -cyclohexyl

《実施例 46 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 3.72(2H, s), 3.80(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 7.01(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.27(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.49(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.91(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.66(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 69.89 ; H, 5.18 ; N,

6.79(%).

Found : C, 69.90 ; H, 5.02 ; N, 6.77(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 401.1439 (-1.2mmu).

《実施例 47 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.68(2H, s), 3.71(2H, s), 7.01(1H, dd, J = 7.8, 1.0Hz), 7.21(2H, d, J = 8.3Hz), 7.26(2H, d, J = 8.3Hz), 7.32(1H, t, J = 7.8Hz), 7.39-7.42(4H, m), 7.77(1H, dd, J = 7.8, 1.5Hz), 9.40-9.70(1H, br), 11.10-11.50(1H, br).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 390.1103 (-3.2mmu).

《実施例 48 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.86(6H, s), 3.60(2H, s), 3.67(2H, s), 6.68-6.70(2H, m), 7.00(1H, d, J = 7.8Hz), 7.17(2H, d, J = 8.8Hz), 7.20(2H, d, J = 7.8Hz), 7.24(2H, d, J = 8.3Hz), 7.30(1H, t, J = 7.8Hz), 7.74(1H, d, J = 7.8Hz), 9.50-10.20(1H, br), 11.10-11.50(1H, br).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 400.1999 (-2.6mmu).

《実施例 49 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.54(2H, s), 3.67(2H, s), 4.90(2H, s), 6.52(2H, d, J = 7.8Hz), 6.71(1H, s), 6.99-7.01(3H, m), 7.20(2H, d, J = 7.8Hz), 7.25(2H, d, J = 7.8Hz), 7.31(1H, t, J = 7.8Hz), 7.77(1H, d, J = 7.8Hz), 9.60(1H, s), 11.25(1H, s).

Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 2/5H<sub>2</sub>O : C, 72.96 ; H, 5.80 ; N, 11.10(%).

Found : C, 73.03 ; H, 5.81 ; N, 10.91(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 372.1711 (-0.1mmu).

《実施例 50 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.65(2H, s), 3.68(2H, s), 3.74(3H, s), 6.72(1H, s), 6.89(2H, d, J = 8.3Hz), 7.01(1H, d, J = 7.8Hz), 7.19-7.34(7H, m), 7.77(1H, d, J = 7.8Hz), 9.61(1H, s), 11.26(1H, s).

Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O : C, 72.89 ; H, 5.86 ; N, 7.08(%).

Found : C, 72.95 ; H, 5.73 ; N, 7.17(%).

HR-MS (m/z) : 386.1607 (-2.3mmu).

《実施例 51 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.69(4H, s), 3.75(3H, s), 6.72(1H, s), 6.80(1H, dd, J = 7.8, 2.0Hz), 6.94(1H, t, J = 7.3Hz), 7.01(1H, d, J = 7.8Hz), 7.20-7.27(5H, m), 7.32(1H, t, J = 7.8Hz), 7.77-7.79(1H, m), 9.50-9.70(1H, br), 11.20-11.40(1H, br).

Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/6H<sub>2</sub>O : C, 74.02 ; H, 5.78 ; N, 7.19(%).

Found : C, 74.05 ; H, 5.83 ; N, 7.18(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 387.1691 (-1.8mmu).

《実施例 52 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.65(2H, s), 3.68(2H, s), 3.73(3H, s), 3.75(3H, s), 6.84-6.90(2H, m), 6.99-7.02(2H, m), 7.21(2H, d, J = 7.8Hz), 7.26(2H, d, J = 8.3Hz), 7.32(1H, t, J = 7.8Hz), 7.78(1H, dd, J = 7.8, 1.0Hz), 9.61(1H, s), 11.26(1H, s).

Anal. Calcd. for  $C_{25}H_{24}N_2O_4 \cdot 1/5H_2O$  : C, 71.48 ; H, 5.85 ; N, 6.67(%).

Found : C, 71.49 ; H, 5.82 ; N, 6.63(%).

HR-FAB<sup>+</sup>(m/z) : 417.1834 (+2.0mmu).

《実施例 53 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.63(3H, s), 3.66(2H, s), 3.70(2H, s), 3.77(6H, s), 6.69(2H, s), 6.72(1H, s), 7.01(1H, dd, J = 7.8, 1.0Hz), 7.21(2H, d, J = 7.8Hz), 7.27(2H, d, J = 8.3Hz), 7.32(1H, t, J = 7.8Hz), 7.78(1H, dd, J = 7.8, 1.0Hz), 9.62(1H, s), 11.27(1H, s).

Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{26}N_2O_5 \cdot 1/5H_2O$  : C, 69.38 ; H, 5.91 ; N, 6.22(%).

Found : C, 69.35 ; H, 5.88 ; N, 6.25(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 447.1943 (+2.3mmu).

《実施例 54 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.62–2.72(4H, m), 3.72(2H, s), 6.66(2H, d, J = 8.3Hz), 6.71(1H, s), 6.99–7.01(3H, m), 7.22(2H, d, J = 8.3Hz), 7.31(1H, t, J = 7.8Hz), 7.76–7.78(1H, m), 9.13(1H, s), 9.60(1H, brs), 11.27(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $C_{24}H_{22}N_2O_3 \cdot 1/5H_2O$  : C, 73.90 ; H, 5.79 ; N, 7.18(%).

Found : C, 73.86 ; H, 5.95 ; N, 7.16(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 387.1698 (-1.0mmu).

## 《実施例 55 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.70(2H, s), 3.75(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.27(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.39(2H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.77–7.79(1H, m), 8.50(2H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.71 ; H, 5.45 ; N, 11.56(%).

Found : C, 72.71 ; H, 5.49 ; N, 11.42(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 351.1469 ( $-0.8\text{mmu}$ ).

## 《実施例 56 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.80(2H, s), 3.83(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.24(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.29–7.34(2H, m), 7.39(1H, dd,  $J = 7.8, 4.9\text{Hz}$ ), 7.77–7.83(2H, m), 8.49(1H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 8.58(1H, s), 9.63(1H, s), 11.29(1H, d,  $J = 3.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 4/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 71.07 ; H, 5.58 ; N, 11.30(%).

Found : C, 70.95 ; H, 5.46 ; N, 11.24(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 358.1588 ( $+3.3\text{mmu}$ ).

## 《実施例 57 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.80–1.00(2H, m), 1.10–1.30(3H, m), 1.40–1.50(1H, m), 1.60–1.80(5H, m), 2.37(2H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.70(2H, s), 6.71(1H, s), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.19(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.24(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ),



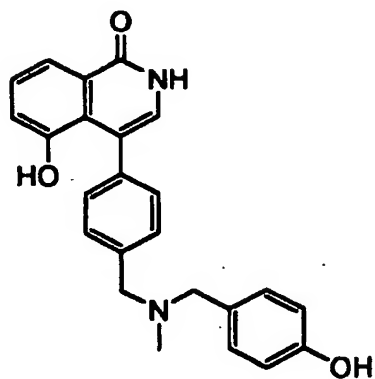
7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.40–9.70(1H, br), 11.00–11.50(1H, br).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.97 ; H, 7.29 ; N, 7.60(%).

Found : C, 74.85 ; H, 7.30 ; N, 7.81(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 362.1983 ( $-1.1\text{mmu}$ ).

<実施例 58> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチル]アミノメチル]フェニル]-1-オキソイソキノリン



実施例 13 の化合物(168mg,  $420\mu\text{mol}$ )の酢酸(4mL)溶液に、47%臭化水素酸(2mL)を加え、6 時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて pH8 とした。これを酢酸エチル-メタノール混液(10:1)にて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に少量の酢酸エチルを加え、結晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、風乾することにより、無色粉末の表題化合物を 130mg 得た。収率 79%。  
 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2.08(3H, s), 3.40(2H, s), 3.47(2H, s), 6.71–6.74(3H, m), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.14(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.25(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H,

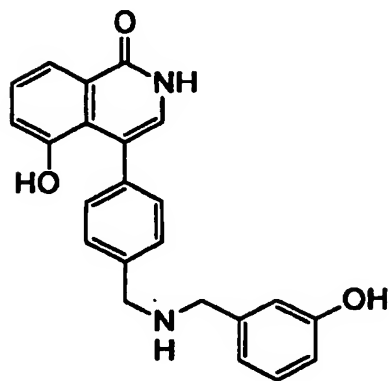
t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.27(1H, s), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.90 ; H, 5.79 ; N, 7.18(%).

Found : C, 73.93 ; H, 5.75 ; N, 7.13(%).

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 387.1704 (-0.4mmu).

<実施例 59> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(3-ヒドロキシベンジル)アミノメチル]フェニル]-1-オキソイソキノリン



実施例 51 の化合物(100mg、259  $\mu\text{mol}$ )を用い、実施例 58 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 76.7mg 得た。収率 79%。

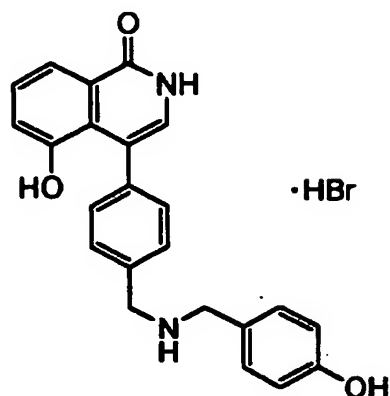
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.63(2H, s), 3.68(2H, s), 6.72–6.80(3H, m), 7.00(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.08–7.11(1H, m), 7.21(2H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.26(1H, s), 9.62(1H, s), 11.27(1H, s).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.58 ; H, 5.46 ; N, 7.46(%).

Found : C, 73.56 ; H, 5.47 ; N, 7.41(%).

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 373.1533 (-1.9mmu).

<実施例 60> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(4-ヒドロキシベンジル)アミノメチル]フェニル]-1-オキソイソキノリン 臭化水素酸塩

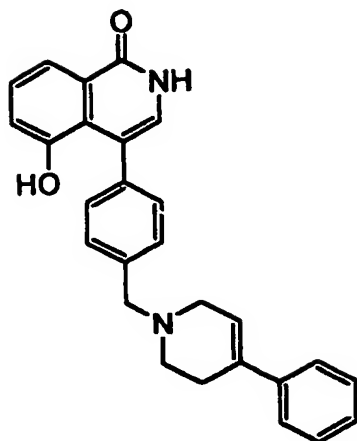


実施例 50 の化合物(195mg、505  $\mu$ mol)の酢酸(4mL)溶液に、47%臭化水素酸(2mL)を加え、8 時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、析出晶を濾取し、水洗後、風乾することにより、無色粉末の表題化合物を 208mg 得た。収率 91%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.98(2H, s), 4.06(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.80(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.06(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.27–7.39(7H, m), 7.79(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 9.64(1H, s), 11.33(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ): 373.1568 (+1.6mmu).

<実施例 61> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]イソキノリン



参考例 8 の化合物(200mg, 716  $\mu$ mol)および 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン(762mg, 4.30mmol)を用い、実施例 1 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 126mg 得た。収率 42%。

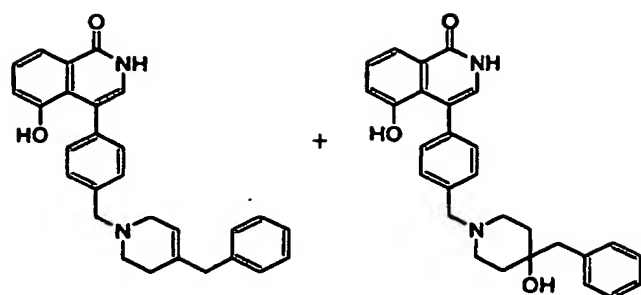
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.69(2H, s), 3.10(2H, d,  $J = 2.9\text{Hz}$ ), 3.61(2H, s), 6.17(1H, s), 6.75(1H, d,  $J = 3.3\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.18 – 7.35(8H, m), 7.43 – 7.45(2H, m), 7.76 – 7.78(1H, m), 9.68(1H, s), 11.27(1H, s).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 3/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.34 ; H, 6.06 ; N, 6.68(%).

Found : C, 77.31 ; H, 5.91 ; N, 6.69(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 408.1829 ( $-0.9\text{mmu}$ ).

<実施例 62> 4-[4-[(4-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン および 4-[4-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジノ)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



参考例 8 の化合物(200mg, 716  $\mu$ mol)および 4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン(822mg, 4.30mmol)を用い、実施例 1 と同様の方法により、無色粉末の 4-[4-[(4-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリンを 51.9mg(収率 17%)、および 4-[4-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジノ)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリンを 164mg(収率 52%)得た。

4-[4-[(4-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.95(2H, s), 2.89(2H, s), 3.26(2H, s), 3.52(2H, s), 5.40(1H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.98–7.00(1H, m), 7.16–7.23(7H, m), 7.27–7.33(3H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.93 ; H, 6.31 ; N, 6.49(%).

Found : C, 78.07 ; H, 6.32 ; N, 6.44(%).

HR-FAB $^+$  (m/z) : 423.2076 (+0.4mmu).

4-[4-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジノ)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.35–1.38(2H, m), 1.47–1.54(2H, m), 2.27–2.32(2H, m), 2.67(2H, s), 3.43(2H, s), 4.14(1H, s), 6.72(1H,

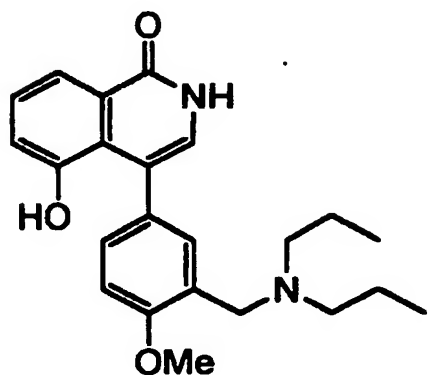
d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99–7.00(1H, m), 7.16–7.27(9H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.72 ; H, 6.45 ; N, 6.31(%).

Found : C, 75.71 ; H, 6.52 ; N, 6.31(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 441.2159 ( $-1.9\text{mmu}$ ).

<実施例 63> 1,2-ジヒドロ-4-[3-(ジプロピルアミノ)メチル-4-メトキシフェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



参考例 11 の化合物(190mg,  $614\mu\text{mol}$ )およびジプロピルアミン(506  $\mu\text{L}$ ,  $3.69\text{mmol}$ )を用い、実施例 1 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 148mg 得た。収率 62%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.80(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.36–1.43(4H, m), 2.35(4H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.51(2H, s), 3.78(2H, s), 6.67(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.87(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.08(1H, dd,  $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 7.25(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.75–7.77(1H, m), 9.49(1H, s), 11.20(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

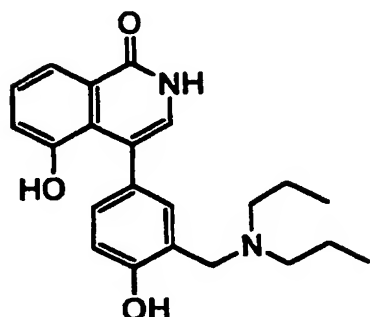
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 71.92 ; H, 7.45 ; N,

7.29(%).

Found : C, 71.86 ; H, 7.46 ; N, 7.14(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 380.2090 (-1.0mmu).

<実施例 64> 1,2-ジヒドロ-4-[3-(ジプロピルアミノ)メチル-4-ヒドロキシフェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



実施例 63 の化合物 (84.6mg, 222 $\mu$ mol) のジクロロメタン (5mL) 溶液に、1mol/L 三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (1.11ml, 1.11mmol) を加え、24 時間加熱還流した。冷後、反応液を氷水に注ぎ、炭酸ナトリウムを用いて、pH8 とした。これをジクロロメタンを用いて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトレックス NH カラムクロマトグラフィ [酢酸エチル-メタノール=20:1] にて精製することにより、無色粉末の表題化合物を 69.8mg 得た。収率 86%。

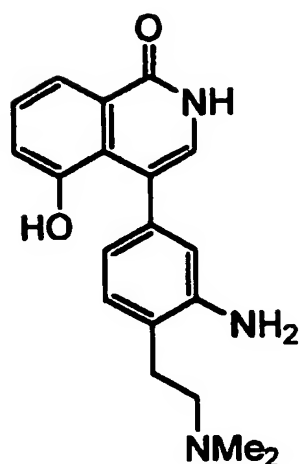
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.85 (6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.47–1.53 (4H, m), 2.42–2.46 (4H, m), 3.70 (2H, s), 6.62 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.67 (1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.95–7.01 (3H, m), 7.30 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.20–9.80 (1H, br), 11.19 (1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) : 366.1954 (-1.0mmu).

**WO 2004/009556**

**P 2003/009332**



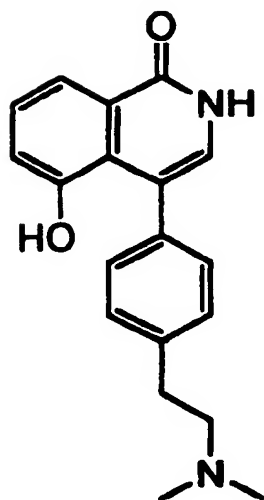


実施例 65 の化合物 (46.0mg, 130  $\mu$ mol) のメタノール-N,N-ジメチルホルムアミド (3:1、4mL) 溶液に、10%パラジウム-炭素 (水分 51.1%、5.00mg) を加え、水素気流 (常圧) 下、室温にて 2 時間攪拌した。セライトを用いて触媒を濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣にアセトンを加え、結晶を濾取し、アセトンを用いて洗浄後、風乾することにより、淡褐色粉末の表題化合物を 35.4mg 得た。収率 84%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.21 (6H, s), 2.42 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 4.77 (2H, s), 6.42 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, s), 6.84 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.10–10.10 (1H, br), 10.80–11.30 (1H, br).

HR-MS ( $m/z$ ): 323.1647 (+1.4mmu).

<実施例 67> 1,2-ジヒドロ-4-[[4-(2-ジメチルアミノ)エチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキシソキノリン



工程 1：参考例 17 の化合物(200mg, 501 $\mu$ mol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(100 $\mu$ L, 720 $\mu$ mol)およびメタンスルホニルクロリド(60.0 $\mu$ L, 780 $\mu$ mol)を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、2mol/L ジメチルアミンシートのテトラヒドロフラン溶液(5.00mL, 10.0mmol)およびヨウ化カリウム(83.2mg, 501 $\mu$ mol)を加え、封管中 100℃にて 7 時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、炭酸ナトリウムを用いて pH 9 とした。これをジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール(20mL)に溶解し、1mol/L 水酸化カリウム水溶液(5.00mL, 5.00mmol)を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[酢酸エチルーメタノール=1:1]にて精製することにより、淡黄色粉末の 4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリンを 98.7mg を得た。収率 61%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 2.34(6H, s), 2.59 – 2.63(2H, m), 2.83 – 2.88(2H, m), 4.15(3H, s), 7.07(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.36(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.41(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.47(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, s), 7.93(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

工程 2: 4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン(91.3mg, 283  $\mu\text{mol}$ )の酢酸(5mL)溶液に、47%臭化水素酸(0.5mL)および水(0.5mL)を加え、100°Cにて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpH8とし、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[酢酸エチル-メタノール=1:1]にて精製し、酢酸エチル、水にて順次洗浄後、風乾することにより、淡黄色粉末の表題化合物を37.2mg得た。収率43%。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \delta)$  : 2.20(6H, s), 2.72(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76 – 7.78(1H, m), 9.64(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

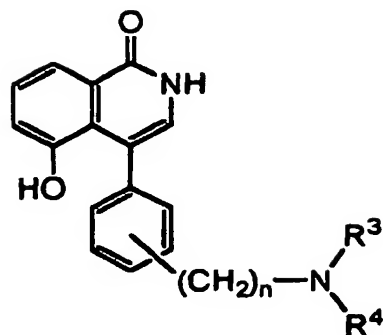
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.94 ; H, 6.60 ; N, 8.95(%).

Found : C, 72.87 ; H, 6.49 ; N, 8.92(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 309.1579 (-2.4mmu).

<実施例 68~92> 実施例 67 と同様の方法により、下記表 15 記載の化合物を得た。

[ 表 1 5 ]



実施例	position	n	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
68	4	2	NPr <sub>2</sub>
69	4	2	N(Me)Pr
70	4	2	N(Me)pentyl
71	4	2	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
72	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
73	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
74	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
75	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe
76	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>
77	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
78	4	2	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cyclohexenyl
79	4	2	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
80	4	2	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OMe
81	4	2	1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl
82	4	2	4-Ph-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl
83	4	2	4-Bn-piperazin-1-yl
84	3	2	NMe <sub>2</sub>
85	3	2	NPr <sub>2</sub>
86	4	3	NMe <sub>2</sub>
87	4	3	NPr <sub>2</sub>
88	4	3	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
89	4	3	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
90	4	3	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
91	4	3	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OMe
92	4	3	4-Bn-piperazin-1-yl

## 《 実施例 68 の化合物 》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.92(6H, brs), 1.30-1.90(4H, br), 2.80-3.30(4H, br), 6.70(1H, d, J = 5.9Hz), 7.03(1H, d, J = 7.8Hz), 7.22(4H, brs), 7.33(1H, t, J = 7.8Hz), 7.78(1H, d, J = 7.8Hz),

9.61(1H, s), 11.29(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 365.2246 (+1.7mmu).

《実施例 69 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 0.85(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.39–1.48(2H, m), 2.22(3H, s), 2.32(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.52–2.56(2H, m), 2.69–2.73(2H, m), 6.71(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.62(1H, brs), 11.26(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : C, 74.97 ; H, 7.19 ; N, 8.33(%).

Found : C, 74.86 ; H, 7.24 ; N, 8.39(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 337.1938 (+2.2mmu).

《実施例 70 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 0.87(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.23–1.32(4H, m), 1.39–1.46(2H, m), 2.23(3H, s), 2.36(2H, brs), 2.56(2H, brs), 2.72(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76–7.78(1H, m), 9.62(1H, brs), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/5H<sub>2</sub>O : C, 75.05 ; H, 7.78 ; N, 7.61(%).

Found : C, 75.00 ; H, 7.84 ; N, 7.77(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 365.2197 (–3.2mmu).

## 《実施例 71 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.14(6H, s), 2.24(3H, s), 2.30–2.34(2H, m), 2.45–2.48(2H, m), 2.56–2.60(2H, m), 2.70–2.73(2H, m), 6.71(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.50–9.80(1H, br), 11.25(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 71.59 ; H, 7.48 ; N, 11.39(%).

Found : C, 71.57 ; H, 7.50 ; N, 11.29(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 365.2078 ( $-2.6\text{mmu}$ ).

## 《実施例 72 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.70–1.00(2H, br), 1.10–1.30(4H, m), 1.50–1.80(6H, m), 2.00–2.40(4H, br), 2.60–2.90(2H, br), 6.70(1H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 7.10–7.25(4H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.20–11.30(1H, m).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 391.2389 ( $+0.3\text{mmu}$ ).

## 《実施例 73 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.20(3H, s), 2.59(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.79(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.55(2H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.98–7.00(1H, m), 7.11(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.22–7.33(6H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 76.66 ; H, 6.38 ; N,

7.15(%).

Found : C, 76.73 ; H, 6.28 ; N, 7.10(%).

HR-MS (m/z) : 384.1803 (-3.5mmu).

《実施例 74 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.20(3H, brs), 2.54–2.58(2H, m), 2.70–2.85(2H, m), 3.48(2H, brs), 3.73(3H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.11(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.20(2H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.74 ; H, 6.43 ; N, 6.61(%).

Found : C, 73.52 ; H, 6.28 ; N, 6.50(%).

HR-MS (m/z) : 414.1957 (+1.4mmu).

《実施例 75 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.22(3H, s), 2.57–2.61(2H, m), 2.77–2.81(2H, m), 3.52(2H, s), 3.72(3H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.79–6.81(1H, m), 6.85–6.87(2H, m), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.11(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.22(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76–7.78(1H, m), 9.61(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.80 ; H, 6.36 ; N, 6.71(%).

Found : C, 74.81 ; H, 6.35 ; N, 6.75(%).

HR-MS (m/z) : 414.1977 (+3.3mmu).

## 《実施例 76 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.19(3H, brs), 2.76(2H, brs), 4.93(2H, brs), 6.50(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.93(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.09(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.25(1H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.49 ; H, 6.35 ; N, 10.42(%).

Found : C, 74.47 ; H, 6.37 ; N, 10.32(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 400.2002 (-2.3mmu).

## 《実施例 77 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.20(3H, brs), 2.78(2H, brs), 2.87(6H, s), 3.45(2H, s), 6.67(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.10(4H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) : 427.2286 (+2.7mmu).

## 《実施例 78 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.47 – 1.57(4H, m), 1.90 – 2.00(4H, m), 2.06(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.24(3H, s), 2.45(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.57(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.72(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 5.40(1H, s), 6.70(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 403.2401 (+1.6mmu).



## 《実施例 79 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.32(3H, s), 2.63–2.73(8H, m), 6.71(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.12–7.33(10H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).  
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.66 ; H, 6.62 ; N, 6.97(%).

Found : C, 77.57 ; H, 6.65 ; N, 6.94(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 399.2053 ( $-2.0\text{mmu}$ ).

## 《実施例 80 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.74(8H, brs), 3.72(3H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.17–7.19(6H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 429.2146 ( $-3.2\text{mmu}$ ).

## 《実施例 81 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.70–2.77(4H, m), 2.82–2.88(4H, m), 3.66(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.07–7.13(4H, m), 7.18(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 78.05 ; H, 6.15 ; N, 7.00(%).

Found : C, 78.03 ; H, 6.16 ; N, 6.86(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 396.1801 ( $-3.7\text{mmu}$ ).

## 《実施例 82 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.65–2.69(2H, m), 2.74–2.77(2H, m), 2.80–2.84(2H, m), 3.19(2H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 6.19(1H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.18(4H, s), 7.24(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.29–7.36(3H, m), 7.44(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.40 ; H, 6.34 ; N, 6.45(%).

Found : C, 77.42 ; H, 6.23 ; N, 6.54(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 422.1951 (–4.3mmu).

## 《実施例 83 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.20–2.50(8H, m), 2.73(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.46(2H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.22–7.34(6H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.25(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.73 ; H, 6.70 ; N, 9.46(%).

Found : C, 75.70 ; H, 6.74 ; N, 9.32(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 439.2274 (+1.5mmu).

## 《実施例 84 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.18(6H, s), 2.46(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.70(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.07–7.11(3H, m), 7.19(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.64(1H, brs), 11.26(1H, d,  $J =$

4.9Hz).

Anal. Calcd. for  $C_{19}H_{20}N_2O_2 \cdot 1/3H_2O$  : C, 72.59 ; H, 6.63 ; N, 8.91(%).

Found : C, 72.70 ; H, 6.63 ; N, 8.83(%).

HR-MS (m/z) : 308.1517 (-0.7mmu).

《実施例 85 の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.85(6H, t,  $J = 7.3Hz$ ), 1.46(4H, brs), 2.67(8H, brs), 6.72(1H, d,  $J = 5.9Hz$ ), 7.02(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.11–7.21(4H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 7.78(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 9.60(1H, brs), 11.29(1H, brs).

HR-MS (m/z) : 364.2132 (-1.9mmu).

《実施例 86 の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.67–1.75(2H, m), 2.14(6H, s), 2.24(2H, t,  $J = 7.3Hz$ ), 2.59(2H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9Hz$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0Hz$ ), 7.11(2H, d,  $J = 8.3Hz$ ), 7.17(2H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0Hz$ ), 9.62(1H, s), 11.25(1H, d,  $J = 4.9Hz$ ).

Anal. Calcd. for  $C_{20}H_{22}N_2O_2 \cdot 1/8H_2O$  : C, 73.99 ; H, 6.91 ; N, 8.63(%).

Found : C, 73.94 ; H, 6.99 ; N, 8.59(%).

HR-MS (m/z) : 322.1707 (+2.6mmu).

《実施例 87 の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.86(6H, t,  $J = 7.3Hz$ ), 1.34–1.43(4H, m), 1.65–1.73(2H, m), 2.33(4H, t,  $J = 7.3Hz$ ), 2.41(2H, t,  $J = 6.8Hz$ ),

2.59(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.11(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76–7.78(1H, m), 9.61(1H, s), 11.25(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 4/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.36 ; H, 8.11 ; N, 7.13(%) .

Found : C, 73.10 ; H, 8.06 ; N, 7.00(%) .

HR-MS ( $m/z$ ) : 378.2341 (+3.3mmu) .

#### 《実施例 88 の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.67–1.75(2H, m), 2.13(6H, s), 2.16(3H, s), 2.29–2.40(6H, m), 2.59(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.11(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, brs), 11.25(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ) .

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 71.94 ; H, 7.74 ; N, 10.94(%) .

Found : C, 71.98 ; H, 7.81 ; N, 10.95(%) .

HR-MS ( $m/z$ ) : 379.2263 (+0.3mmu) .

#### 《実施例 89 の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.78(2H, brs), 2.13(3H, brs), 2.38(2H, brs), 2.60(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.73(3H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.89(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.10(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.22(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ) .

Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{28}N_2O_3 \cdot 11/10H_2O$  : C, 72.33 ; H, 6.79 ; N, 6.25(%).

Found : C, 72.29 ; H, 6.57 ; N, 6.33(%).

HR-MS (m/z) : 428.2100 (+0.0mmu).

《実施例 90 の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.74–1.78(2H, m), 2.09(3H, s), 2.34(2H, t,  $J = 7.3Hz$ ), 2.59(2H, t,  $J = 7.3Hz$ ), 2.86(6H, s), 6.68(2H, d,  $J = 8.8Hz$ ), 6.71(1H, d,  $J = 4.4Hz$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.08–7.11(4H, m), 7.15(2H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 7.77(1H, d,  $J = 8.3Hz$ ), 9.61(1H, brs), 11.26(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $C_{28}H_{31}N_3O_2 \cdot H_2O$  : C, 73.18 ; H, 7.24 ; N, 9.14(%).

Found : C, 73.35 ; H, 7.11 ; N, 8.88(%).

HR-MS (m/z) : 441.2381 (–3.6mmu).

《実施例 91 の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.75(2H, brs), 2.33(3H, brs), 2.55–2.68(8H, m), 3.71(3H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.4Hz$ ), 6.85(2H, d,  $J = 8.8Hz$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.10(2H, d,  $J = 8.8Hz$ ), 7.14–7.18(4H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 9.60(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.4Hz$ ).

HR-MS (m/z) : 442.2234 (–2.3mmu).

《実施例 92 の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.69–1.76(2H, m), 2.30(2H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 2.38(8H, brs), 2.59(2H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 3.45(2H, s), 6.71(1H, s), 6.99(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.10(2H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.16(2H, d,  $J$

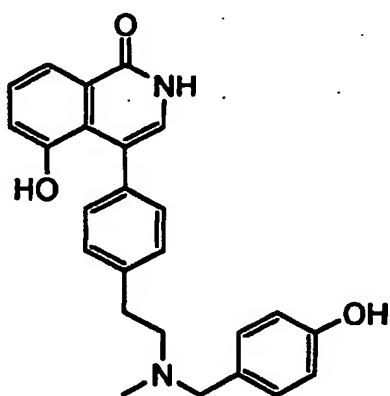
= 7.8Hz), 7.22–7.33(6H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.59(1H, brs), 11.24(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.79 ; H, 6.95 ; N, 9.14(%).

Found : C, 75.75 ; H, 7.03 ; N, 9.09(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 453.2405 ( $-1.1\text{mmu}$ ).

<実施例 93> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[2-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチル]アミノエチル]フェニル]-1-オキシイソキノリン



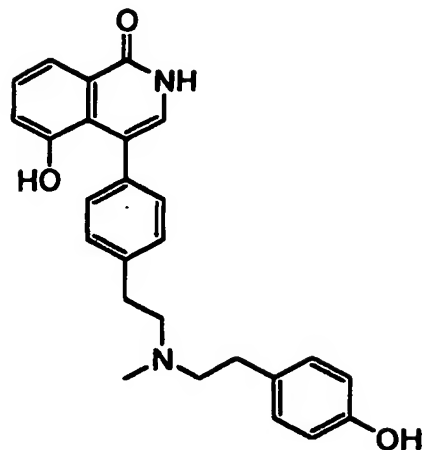
実施例 74 の化合物(94.6mg,  $228\mu\text{mol}$ )を用い、実施例 58 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 61.5mg 得た。収率 67%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2.94(4H, brs), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.81(2H, brs), 7.01(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.16–7.21(6H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.29(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-FAB+ ( $m/z$ ) : 401.1826 ( $-3.9\text{mmu}$ ).

<実施例 94> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[2-[N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル]アミノエチル]フェニル]-1-

## オキシソイソキノリン



実施例 80 の化合物(129mg, 301  $\mu$ mol)を用い、実施例 58 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 106mg 得た。収率 83%。

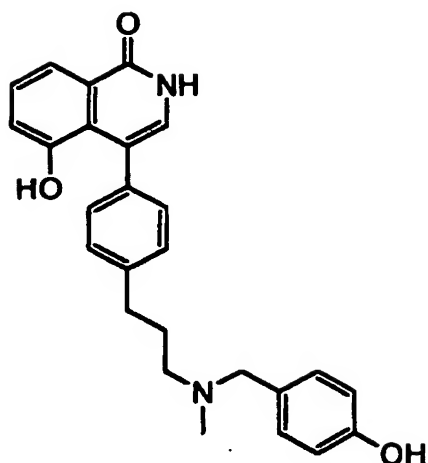
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.31(3H, brs), 2.60–2.73(8H, m), 6.66(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99–7.02(3H, m), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.14(1H, s), 9.64(1H, brs), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.74 ; H, 6.44 ; N, 6.61(%).

Found : C, 73.55 ; H, 6.27 ; N, 6.62(%).

HR-FAB $^+$  (m/z) : 415.2044 (+2.3mmu).

<実施例 95> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[3-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチル]アミノプロピル]フェニル]-1-オキシソキノリン

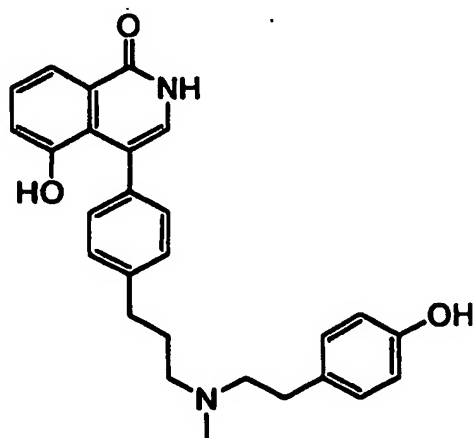


実施例 89 の化合物 (231mg, 539  $\mu$ mol) を用い、実施例 58 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 175mg 得た。収率 78%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.81 (2H, brs), 2.13 (3H, brs), 2.60 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.70–6.74 (3H, m), 7.00 (1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.11–7.18 (6H, m), 7.31 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.29 (1H, brs), 9.60 (1H, brs), 11.26 (1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) : 414.1945 (+0.1mmu).

<実施例 96> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[3-[N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル]アミノプロピル]フェニル]-1-オキソイソキノリン





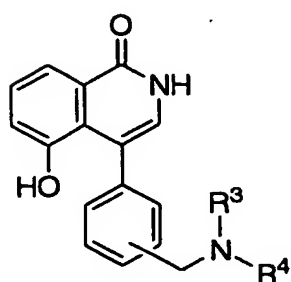
実施例 91 の化合物 (361mg, 816  $\mu$ mol) を用い、実施例 58 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を 312mg 得た。収率 89%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.65–1.80 (2H, m), 2.24 (3H, brs), 2.33 (2H, brs), 2.54–2.60 (6H, m), 6.66 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.12 (1H, brs), 9.66 (1H, brs), 11.25 (1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 428.2122 (+2.3mmu).

<実施例 97~103> 参考例 8 の化合物または参考例 9 の化合物を用い、実施例 45 と同様の方法により、下記表 16 記載の化合物を得た。

[表 1 6]



実施例	position	NR $^3$ R $^4$
97	4	4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl
98	4	NH(CH $_2$ ) $_3$ OH
99	3	N(Me)CH $_2$ Ph
100	3	N(Me)(CH $_2$ ) $_2$ Ph
101	3	N(Me)(CH $_2$ ) $_3$ Ph
102	3	N(Me)Pr
103	3	N(Me)CH $_2$ Ph-4-OMe

## 《実施例 97 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.35–1.43(2H, m), 1.65(4H, brs), 1.80(2H, d,  $J = 11.0\text{Hz}$ ), 1.93–1.99(2H, m), 2.46(4H, brs), 2.80(2H, d,  $J = 11.0\text{Hz}$ ), 3.44(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.75(1H, brs), 11.27(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $M/z$ ) : 403.2234 ( $-2.6\text{mmu}$ ).

## 《実施例 98 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.57–1.63(2H, m), 2.58(2H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 3.48(2H, t,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 3.68(2H, s), 6.71(1H, s), 7.00(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.18–7.24(4H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 11.25(1H, brs).

HR-MS ( $M/z$ ) : 324.1457 ( $-1.7\text{mmu}$ ).

## 《実施例 99 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.11(3H, s), 3.50(2H, s), 3.51(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.14–7.33(10H, m), 7.78(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.27(1H, brd,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.44 ; H, 6.01 ; N, 7.53.

Found : C, 77.20 ; H, 6.13 ; N, 7.31.

HR-MS ( $M/z$ ) : 370.1674 ( $-0.7\text{mmu}$ ).

## 《実施例 100 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.20(3H, s), 2.59(2H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 2.77(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.53(2H, s), 6.70(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ),

7.02(1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ), 7.10–7.23(9H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ), 9.60(1H, brs), 11.28(1H, brd,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.73 ; H, 6.31 ; N, 7.25.

Found : C, 77.64 ; H, 6.51 ; N, 7.04.

HR-MS ( $m/z$ ) : 384.1867 (+3.0mmu).

#### 《実施例 101 の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.75(2H, quin,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.12(3H, s), 2.36(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.58(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.45(2H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.12–7.19(6H, m), 7.22–7.26(3H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ), 9.62(1H, brs), 11.27(1H, brd,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$  : C, 78.36 ; H, 6.58 ; N, 7.03.

Found : C, 78.19 ; H, 6.75 ; N, 6.96.

HR-MS ( $m/z$ ) : 398.2013 (+1.9mmu).

#### 《実施例 102 の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.85(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.47(2H, quin,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.12(3H, s), 2.31(2H, br), 3.45(2H, brs), 6.72(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 6.7, 1.2\text{Hz}$ ), 7.13–7.26(4H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 6.7, 1.2\text{Hz}$ ), 9.61(1H, brs), 11.26(1H, brd,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 3/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.28 ; H, 6.95 ; N, 8.55.

Found : C, 73.05 ; H, 6.97 ; N, 8.30.

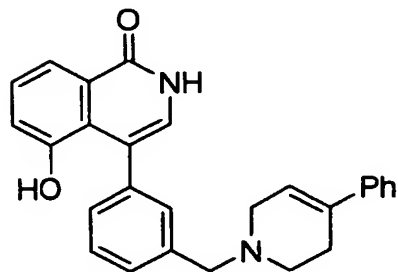
HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 323.1731 (-2.8mmu).

## 《実施例 103 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.09(3H, s), 3.44(2H, s), 3.47(2H, s), 3.73(3H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 6.7, 1.2\text{Hz}$ ), 7.14–7.16(1H, m), 7.21–7.28(5H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J = 6.7, 1.2\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.27(1H, brd,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 401.1833 (–3.2 mmu).

<実施例 104> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソ-4-[3-[(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]イソキノリン



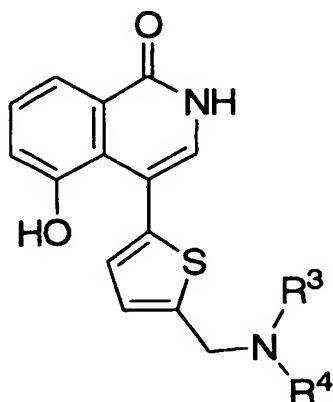
参考例 9 の化合物(200mg, 716  $\mu\text{mol}$ )および 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン(762mg, 4.30mmol)を用い、実施例 45 と同様の方法により、褐色粉末の表題化合物を 208mg 得た。収率 71%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.46(2H, brs), 2.66(2H, t,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 3.08(2H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 3.58(2H, s), 6.13(1H, s), 6.73(1H, s), 7.01(1H, dd,  $J = 6.7, 1.2\text{Hz}$ ), 7.15–7.17(1H, m), 7.21–7.33(8H, m), 7.39–7.41(2H, m), 9.64(1H, brs), 11.26(1H, br).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 409.1915 (–0.1mmu).

<実施例 105～108> 参考例 21 の化合物を用い、実施例 45 と同様の方法により、下記表 17 記載の化合物を得た。

[表 17]



実施例	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
105	NMe <sub>2</sub>
106	N(Me)Bu
107	pyrrolidin-1-yl
108	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph

## 《実施例 105 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.19(6H, s), 3.56(2H, s), 6.73(1H, d, J = 3.7Hz), 6.77(1H, d, J = 3.7Hz), 6.89(1H, s), 7.00(1H, d, J = 7.3Hz), 7.30(1H, t, J = 7.3Hz), 7.71(1H, d, J = 7.3Hz).

HR-MS (M/z) : 300.0923(-0.9 mmu).

## 《実施例 106 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.87(3H, t, J = 7.3Hz), 1.23-1.34(2H, m), 1.40-1.47(2H, m), 2.17(3H, s), 2.36(2H, t, J = 7.3Hz), 3.63(2H, s), 6.73(1H, d, J = 3.7Hz), 6.77(1H, d, J = 3.1Hz), 6.90(1H, s), 7.03(1H, d, J = 7.3Hz), 7.32(1H, t, J = 7.9Hz), 7.75(1H, d, J = 7.9Hz), 9.74(1H, s), 11.34(1H, s).

HR-MS (M/z) : 342.1385 (-1.7mmu).

## 《実施例 107 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.71(4H, s), 3.74(2H, s), 6.72(1H, d, J = 3.1Hz), 6.78(1H, d, J = 3.1Hz), 6.91(1H, s), 7.03(1H, d, J = 7.9Hz), 7.32(1H, t, J = 7.9Hz), 7.74(1H, d, J = 7.9Hz), 9.75(1H,

s), 11.34(1H, s).

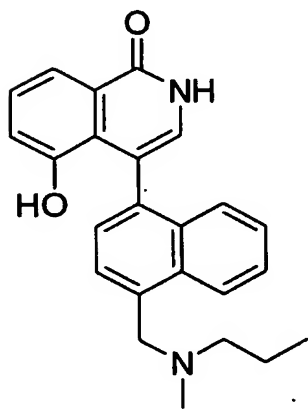
HR-MS (M/z) : 326.1107 (+1.8mmu).

《実施例 108 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.17(3H, s), 3.55(2H, s), 3.70(2H, s); 6.75(1H, d,  $J = 3.0\text{Hz}$ ), 6.82(1H, d,  $J = 3.0\text{Hz}$ ), 6.92(1H, s), 7.03(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.25–7.35(7H, m), 7.75(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 9.75(1H, brs), 11.35(1H, brs).

HR-MS (M/z) : 376.1257 (+1.1mmu).

<実施例 109> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(N-メチル-N-プロピル)アミノメチル]-1-ナフチル]-1-オキシイソキノリン

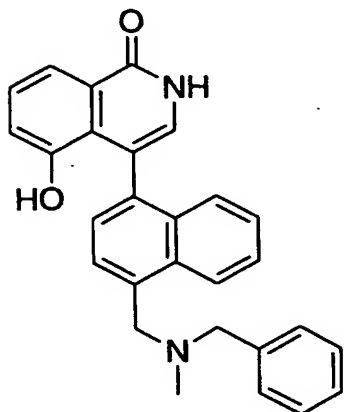


参考例 23 の化合物(100mg, 304 $\mu\text{mol}$ )および N-メチルプロピルアミン(187 $\mu\text{L}$ , 1.82mmol)を用い、実施例 45 と同様の方法により、灰白色粉末の表題化合物を 25.5mg 得た。収率 26%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.88(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.55(2H, quin,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.15(3H, s), 2.43(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.86(2H, s), 6.81–6.84(2H, m), 7.27–7.35(3H, m), 7.38–7.50(3H, m), 7.81(1H, dd,  $J = 6.7, 1.2\text{Hz}$ ), 8.29(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 9.31(1H, s), 11.34(1H, brd,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 373.1930 (+1.4mmu).

<実施例 110> 4-[4-[(N-ベンジル-N-メチル)アミノメチル]-1-ナフチル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン

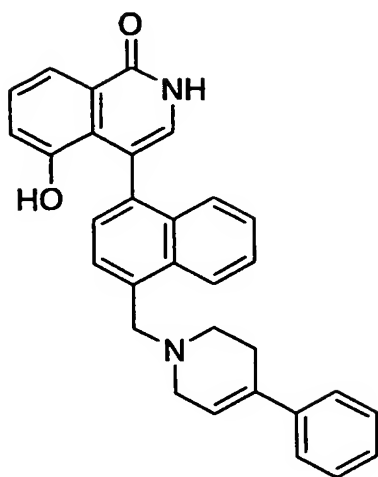


参考例 23 の化合物 (100mg, 304 $\mu$ mol) および N-メチルベンジルアミン (235 $\mu$ L, 1.82mmol) を用い、実施例 45 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 44.4mg 得た。収率 35%。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.12(3H, s), 3.63(2H, s), 3.91–3.99(2H, m), 6.81–6.83(2H, m), 7.21–7.36(8H, m), 7.44–7.53(3H, m), 7.80(1H, d, J = 7.9Hz), 8.27(1H, d, J = 8.6Hz), 9.28(1H, s), 11.34(1H, brd, J = 5.5Hz).

HR-MS (M/z) : 421.1895 (-2.1mmu).

<実施例 111> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]-1-ナフチル]イソキノリン



参考例 23 の化合物(100mg, 304 $\mu$ mol)および 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン(323mg, 1.82mmol)を用い、実施例 45 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 76.4mg 得た。収率 55%。

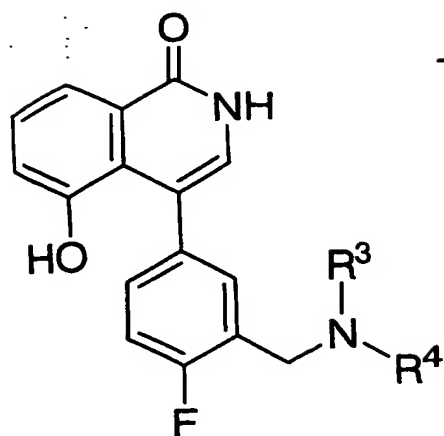
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.74–2.84(3H, m), 3.19(3H, br), 4.03(2H, s), 6.18(1H, brs), 6.83–6.84(2H, m), 7.22–7.52(11H, m), 7.15–7.17(1H, m), 7.81(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 8.31(1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 9.34(1H, s), 11.35(1H, brd,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

HR-FAB $^+$  (m/z) : 459.2072 (–0.1mmu).

<実施例 112～116> 参考例 25 の化合物を用い、実施例 45 と同様の方法により、下記表 18 記載の化合物を得た。



[表 18]



実施例	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
112	NMe <sub>2</sub>
113	N(Me)pentyl
114	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
115	pyrrolidin-1-yl
116	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe

## 《実施例 112 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.32(6H, s), 3.63–3.65(2H, m), 6.76(1H, d, J = 6.1Hz), 7.03–7.05(1H, m), 7.11(1H, t, J = 8.6Hz), 7.23–7.26(1H, m), 7.29–7.34(2H, m), 7.78(1H, dd, J = 7.9, 1.2Hz), 9.70(1H, s), 11.32(1H, d, J = 4.9Hz).

Anal. Calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 3/4H<sub>2</sub>O : C, 66.35 ; H, 5.72 ; N, 8.60.

Found : C, 66.34 ; H, 5.54 ; N, 8.43.

HR-MS (M/z) : 312.1261 (–1.3mmu).

## 《実施例 113 の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.81(3H, t, J = 6.7Hz), 1.21–1.25(4H, m), 1.42–1.45(2H, m), 2.13(3H, s), 2.33(2H, t, J = 7.3Hz), 3.49(2H, s), 6.72(1H, d, J = 5.5Hz), 7.00–7.08(2H, m), 7.15–7.19(1H, m), 7.24(1H, dd, J = 7.3, 2.4Hz), 7.32(1H, t, J = 7.9Hz), 7.77(1H, d, J = 7.9Hz), 9.64(1H, s), 11.28(1H, d, J = 5.5Hz).

HR-MS (M/z) : 368.1884 (–1.6mmu).

## 《実施例 114 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.11(3H, s), 3.54(2H, s), 3.56(2H, s), 6.75(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.08(1H, dd,  $J = 9.8, 8.6\text{Hz}$ ), 7.17–7.25(2H, m), 7.28–7.34(6H, m), 7.78(1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ), 9.66(1H, s), 11.29(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).  
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$  : C, 74.21 ; H, 5.45 ; N, 7.21.  
Found : C, 74.09 ; H, 5.46 ; N, 7.23.  
HR-MS ( $M/z$ ) : 388.1583 ( $-0.4\text{mmu}$ ).

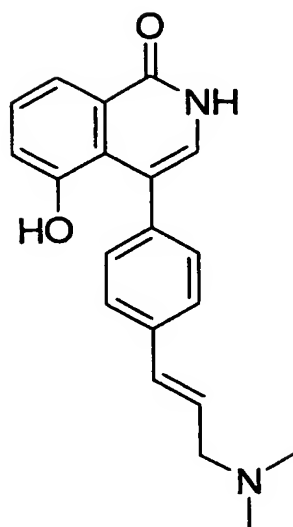
## 《実施例 115 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.68(4H, brs), 3.63(2H, brs), 6.74(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 7.01–7.08(2H, m), 7.16–7.19(1H, m), 7.26(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ), 9.67(1H, s), 11.28(1H, dd,  $J = 4.3, 1.2\text{Hz}$ ).  
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 70.24 ; H, 5.72 ; N, 8.19.  
Found : C, 70.21 ; H, 5.54 ; N, 8.18.  
HR-MS ( $M/z$ ) : 338.1429 ( $-0.1\text{mmu}$ ).

## 《実施例 116 の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.63(2H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 2.55(2H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 3.16(3H, s), 3.71(2H, s), 6.74(1H, s), 7.00–7.06(2H, m), 7.12–7.16(1H, m), 7.30–7.34(2H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 9.50–9.90(1H, br), 11.29(1H, d,  $J = 1.8\text{Hz}$ ).  
HR-MS ( $M/z$ ) : 356.1568 ( $+3.2\text{mmu}$ ).

<実施例 117> 4-[4-(3-ジメチルアミノプロペン-1-イル)フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



工程 1 : 参考例 27 の化合物(26.1mg, 84.9 $\mu$ mol)のジクロロメタン(3mL)溶液に、塩化チオニル(7.44 $\mu$ l, 102 $\mu$ mol)を加え、徐々に室温に戻しながら 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒留去した。これをテトラヒドロフラン(3mL)に溶解後、2mol/L ジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(255 $\mu$ l, 510 $\mu$ mol)を加え、封管中 100℃にて 6 時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、クロマトレックス NH カラムクロマトグラフィ[酢酸エチル:メタノール=10:1]にて精製することにより、無色粉末の 4-[4-(3-ジメチルアミノプロペン-1-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリンを 17.1mg 得た。収率 60%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.31(6H, s), 3.13(2H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 4.15(3H, s), 6.35(1H, dt,  $J = 15.9, 6.7\text{Hz}$ ), 6.59(1H, d,  $J = 16.5\text{Hz}$ ), 7.08(1H, dd,  $J = 7.3, 1.2\text{Hz}$ ), 7.43–7.53(5H, m), 7.72(1H, s), 7.93(1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ).

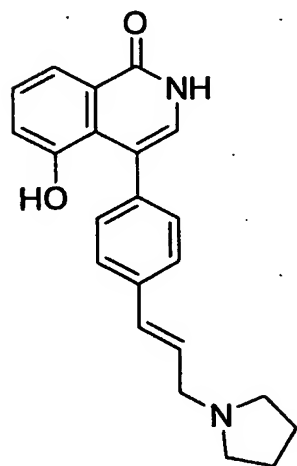
工程 2 : 4-[4-(3-ジメチルアミノプロペン-1-イル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン(15.0mg, 44.9 $\mu$ mol)を用い、

実施例 1 の工程 2 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 12.7mg 得た。収率 88%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.18(6H, s), 3.03(2H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 6.27(1H, dt,  $J = 16.5, 6.7\text{Hz}$ ), 6.54(1H, d,  $J = 15.9\text{Hz}$ ), 6.74(1H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.21(2H,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.30–7.36(3H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.67(1H, s), 11.29(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $M/z$ ) : 320.1501 ( $-2.4\text{mmu}$ ).

<実施例 118> 4-[4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロペン-1-イル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン

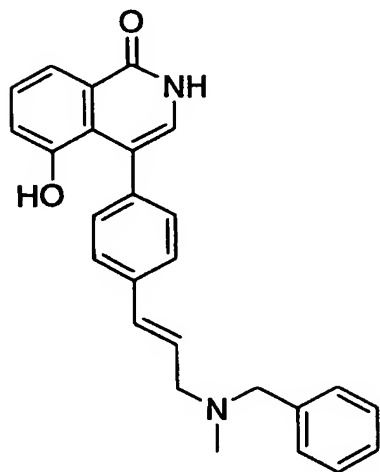


参考例 27 の化合物(50.0mg,  $163\mu\text{mol}$ )およびピロリジン( $81.6\mu\text{l}$ ,  $978\mu\text{mol}$ )を用い、実施例 117 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 17.1mg 得た。収率 30%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.70(4H, brs), 2.47(4H, brs), 3.20(2H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 6.32(1H, dt,  $J = 15.9, 6.7\text{Hz}$ ), 6.55(1H, d,  $J = 15.9\text{Hz}$ ), 6.74(1H, s), 7.02(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.21(2H,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.30–7.36(3H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 9.64(1H, brs), 11.29(1H, brs).

HR-MS (M/z) : 346.1670 (-1.1mmu).

<実施例 119> 4-[4-[3-[(N-ベンジル-N-メチル)アミノ]プロペン-1-イル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン

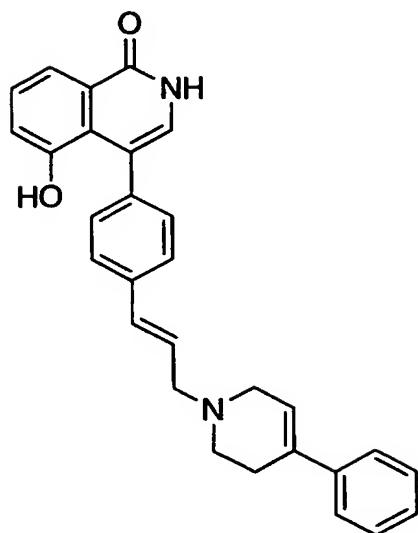


参考例 27 の化合物(50.0mg, 163  $\mu$ mol)および N-メチルベンジルアミン(126  $\mu$ l, 978  $\mu$ mol)を用い、実施例 117 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 3.1mg 得た。収率 5%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.15(3H, s), 3.17(2H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 3.53(2H, s), 6.34(1H, dt,  $J = 15.9, 6.7\text{Hz}$ ), 6.55–6.60(1H, m), 6.74(1H, s), 7.01(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.24–7.34(6H, m), 7.37(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 9.68(1H, s), 11.29(1H, s).

HR-MS (M/z) : 396.1853 (+1.5mmu).

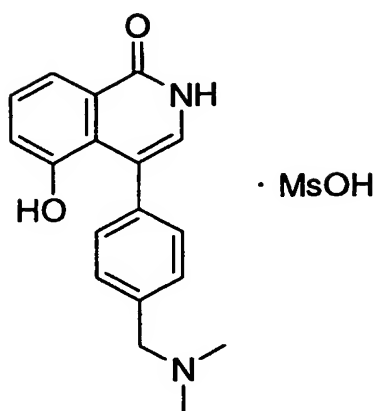
<実施例 120> 4-[4-[3-(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)プロペン-1-イル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



参考例 27 の化合物(50.0mg, 163  $\mu$ mol)および 4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン(173mg, 978  $\mu$ mol)を用い、実施例 117 と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を 28.5mg 得た。収率 40%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.68–2.71(2H, m), 3.14(2H, s), 3.24(2H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 6.18(1H, s), 6.35(1H, dt,  $J = 15.9, 6.7\text{Hz}$ ), 6.51(1H, d,  $J = 15.9\text{Hz}$ ), 6.75(1H, d,  $J = 4.3\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.21–7.35(3H, m), 7.38(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.44(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 9.68(1H, s), 11.30(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).  
HR-MS ( $M/z$ ) : 434.1966 ( $-2.8\text{mmu}$ ).

<実施例 121> 1,2-ジヒドロ-4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン メタンスルホン酸塩



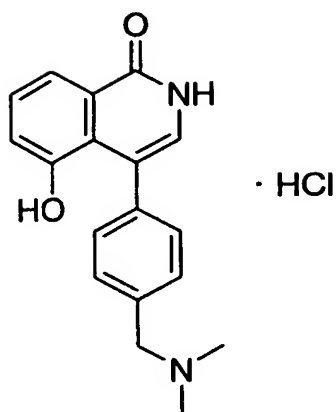
実施例 1 の化合物 (414mg, 1.41mmol) のメタノール (15mL) 懸濁液に、メタンスルホン酸 (101 $\mu$ L, 1.55mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にアセトンを加え、析出晶を濾取し、アセトンにて洗浄後、乾燥することにより、淡褐色粉末の表題化合物を 492mg 得た。収率 88%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.32 (3H, s), 2.77 (6H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 4.32 (2H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ), 7.32–7.43 (5H, m), 7.79 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ), 9.58 (1H, brs), 9.70 (1H, s), 11.36 (1H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 57.56 ; H, 5.76 ; N, 7.07.

Found : C, 57.49 ; H, 5.56 ; N, 6.85.

<実施例 122> 1,2-ジヒドロ-4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン 塩酸塩



実施例 1 の化合物 (200mg, 679  $\mu$ mol) のメタノール (10mL) 懸濁液に、1mol/L 塩酸 (679  $\mu$ L, 679  $\mu$ mol) を用い、実施例 121 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 237mg 得た。収率定量的。

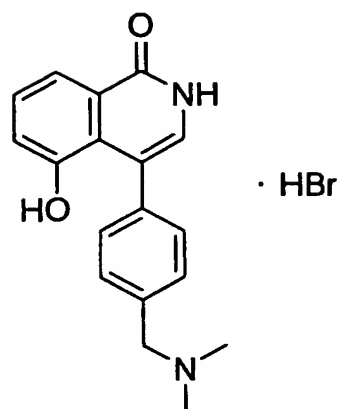
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.71 (6H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 4.29 (2H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.36 (2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$ ), 9.79 (1H, s), 10.63 (1H, brs), 11.37 (1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  : C, 61.98 ; H, 6.07 ; N, 8.03.

Found : C, 61.94 ; H, 5.75 ; N, 7.77.

<実施例 123> 1,2-ジヒドロ-4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン 臭化水素酸塩





実施例 1 の化合物 (200mg, 679  $\mu$ mol) のメタノール (10mL) 懸濁液に、1mol/L 臭化水素酸 (679  $\mu$ L, 679  $\mu$ mol) を用い、実施例 121 と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を 250mg 得た。収率 97%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.69 (6H, s), 4.21 (2H, s); 6.77 (1H, d,  $J$  = 5.5Hz), 7.04–7.06 (1H, m), 7.32–7.41 (5H, m), 7.79 (1H, d,  $J$  = 6.7Hz), 9.69 (1H, s), 9.40–10.00 (1H, br), 11.35 (1H, d,  $J$  = 5.5Hz).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HBr} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 57.07 ; H, 5.16 ; N, 7.39.

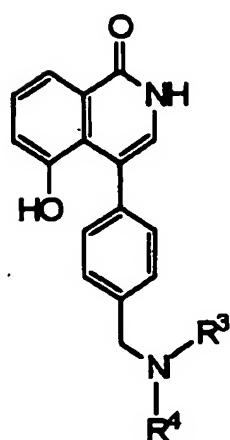
Found : C, 57.07 ; H, 5.32 ; N, 7.05.

#### <試験例> PARP 活性に対する阻害実験

PARP (Trevigen 4667-050-01) を 50mmol/L トリス-HCl (pH7.8)、100mmol/L KCl および 1mmol/L ジチオスレイトールより成る緩衝液にて 35 倍希釈して実験に用いた。117.6mmol/L トリス-HCl (pH8.0)、11.8mmol/L  $\text{MgCl}_2$ 、5.9mM ジチオスレイトールおよび 0.4mmol/L NAD より成る緩衝液 76.5  $\mu$ L、 $^{14}\text{C}$  NAD (NEN Life Science Products, Inc. NEC743、370kBq/mL) 2.5  $\mu$ L、活性化 DNA (Trevigen 4667-50-06) 1  $\mu$ L、被験化合物または被験化合物溶剤 10  $\mu$ L および 35 倍希釈した PARP 溶液 10  $\mu$ L をプラスチック試験管に入れ、よく混合した後、

水浴中にて 25℃に加温した。10 分後、氷冷 20%トリクロロ酢酸 1mL の添加により反応を中止し、試験管を氷上に一夜静置した。吸引濾過により、沈殿をガラス繊維フィルター上に集め、5%トリクロロ酢酸で 5 回洗浄した。フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。被験化合物非存在下における酵素活性を 100%とし、これを 50%に低下させる被験化合物の濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を算出した。

[表 19]



実施例	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
1	NMe <sub>2</sub>	30
12	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph	54
19	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	41
21	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	47
23	N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl	126
32	pyrrolidin-1-yl	33
61	4-Ph-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl	20

本試験結果を表 19 に示した。この結果から、本発明の新規な 4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体及びその塩は優れた PARP 阻害活性を有することが確認された。

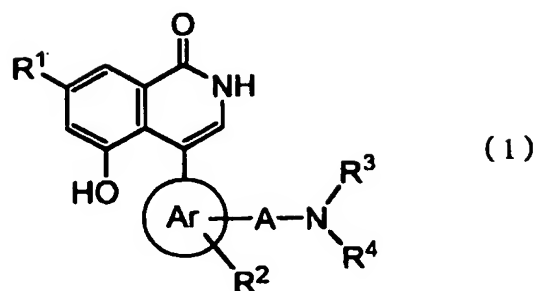
#### 産業上利用可能性

上記のことから、本発明化合物は新規な 4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体及びその塩であり、優れた PARP 阻害活性を有する。

PARP 阻害活性を有する本発明化合物は、PARP の過剰な活性化に起因する疾患、例えば、種々の虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等）、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等）、糖尿病、敗血症性ショック、頭部外傷等の予防および／または治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (1)



[式中、環 Ar はフェニル基、ナフチル基、5 員若しくは 6 員の複素環およびその縮合環を表し、

R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子を表し、

R<sup>2</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい 5 員若しくは 6 員の複素環およびその縮合環を表し、  
A は C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキレン、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub> アルケニレンを表し、  
R<sup>3</sup> は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式 (2)



(式中、Q<sup>1</sup> は C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキレンを表し、

R<sup>5</sup> は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カ

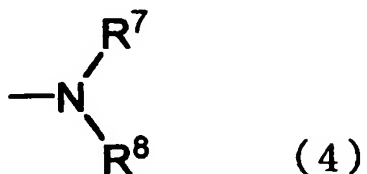
ルボキシ基を表す)を表し、

$R^4$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(3)



(式中、 $Q^2$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、

$R^6$  は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(4)

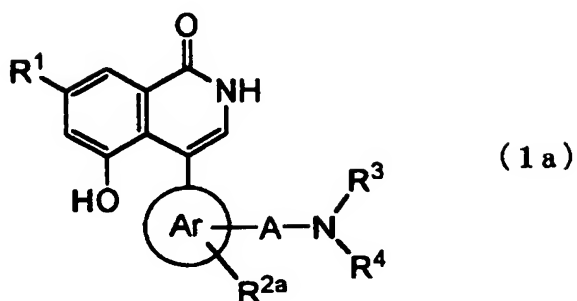


(式中、 $R^7$ 、 $R^8$  は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは  $R^7$  と  $R^8$  とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、

あるいは、 $R^3$  と  $R^4$  とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す]で表される 4-置換アリアル-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許

容される付加塩。

## 2. 一般式 (1a)



[式中、環 Ar はフェニル基、ナフチル基、5 員若しくは 6 員の複素環およびその縮合環を表し、

R<sup>1</sup> は水素原子、ハロゲン原子を表し、

R<sup>2a</sup> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基を表し、

A は C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキレン、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub> アルケニレンを表し、

R<sup>3</sup> は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式 (2)



(式中、Q<sup>1</sup> は C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキレンを表し、

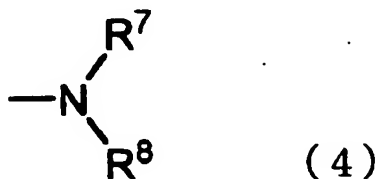
R<sup>5</sup> は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基を表す) を表し、

R<sup>4</sup> はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいフェ

ニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(3)



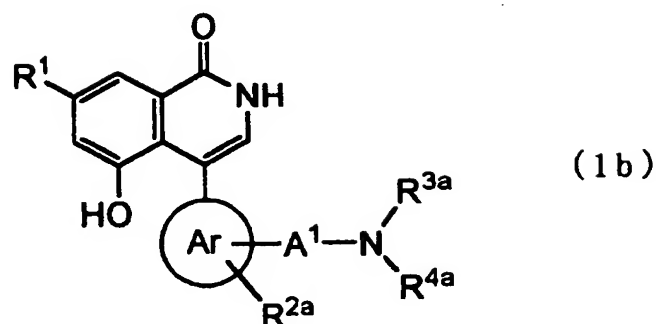
(式中、 $Q^2$ は $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表し、 $R^6$ は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、カルボキシ基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(4)



(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは $R^7$ と $R^8$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、

あるいは、 $R^3$ と $R^4$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す]で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

## 3. 一般式 (1b)



[式中、環 Ar はフェニル基、ナフチル基、5 員若しくは 6 員の複素環およびその縮合環を表し、

$R^1$  は水素原子、ハロゲン原子を表し、

$R^{2a}$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基を表し、

$A^1$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、

$R^{3a}$  は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、

$R^{4a}$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、または一般式(3)

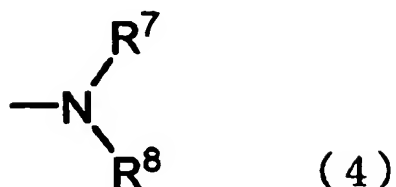


(式中、 $Q^2$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、

$R^6$  は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい 5 員若しくは 6 員の複素環およびその縮合環、



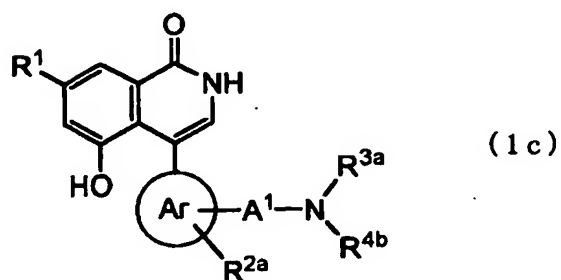
または一般式 (4)



(式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは  $\text{R}^7$  と  $\text{R}^8$  とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、

あるいは、 $\text{R}^{3a}$  と  $\text{R}^{4a}$  とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す]で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

#### 4. 一般式 (1c)



[式中、環 Ar はフェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表し、

$\text{R}^1$  は水素原子、ハロゲン原子を表し、

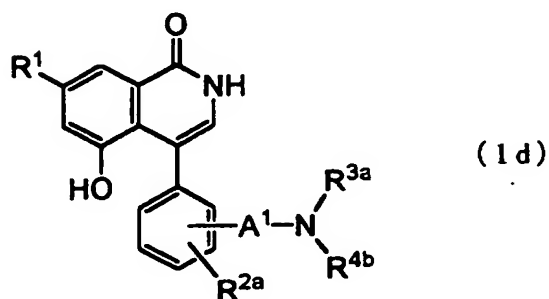
$\text{R}^{2a}$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換され

てもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基を表し、  
 $A^1$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、  
 $R^{3a}$  は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、  
 $R^{4b}$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式(3a)



(式中、 $Q^2$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、  
 $R^{6a}$  は置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、  
あるいは、 $R^{3a}$  と  $R^{4b}$  とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す]で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

## 5. 一般式(1d)



[式中、 $R^1$  は水素原子、ハロゲン原子を表し、

$R^{2a}$  は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基を表し、

$A^1$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、

$R^{3a}$  は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、

$R^{4b}$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式(3a)

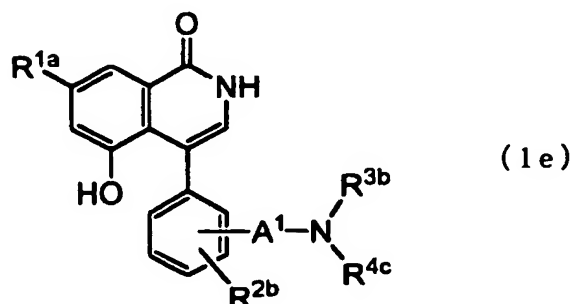


(式中、 $Q^2$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、

$R^{6a}$  は置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、

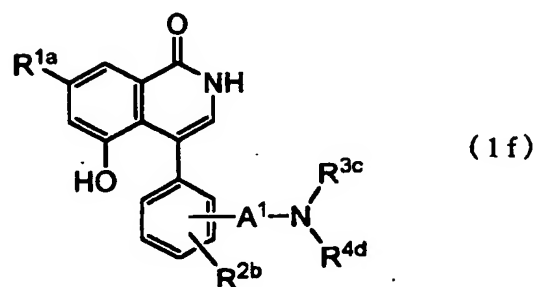
あるいは、 $R^{3a}$  と  $R^{4b}$  ととともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す]で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

## 6. 一般式(1e)



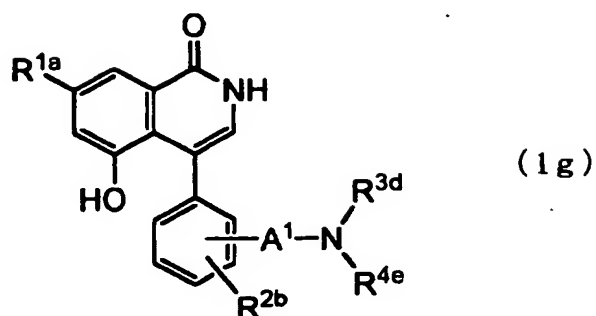
[式中、 $R^{1a}$  は水素原子を表し、  
 $R^{2b}$  は水素原子を表し、  
 $A^1$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、  
 $R^{3b}$  と  $R^{4c}$  はともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す] で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

7. 一般式(1f)



[式中、 $R^{1a}$  は水素原子を表し、  
 $R^{2b}$  は水素原子を表し、  
 $A^1$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、  
 $R^{3c}$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、  
 $R^{4d}$  はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表す] で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

## 8. 一般式 (1g)



[式中、 $R^{1a}$  は水素原子を表し、  
 $R^{2b}$  は水素原子を表し、  
 $A^1$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、  
 $R^{3d}$  は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、  
 $R^{4e}$  は一般式(3a)



(式中、 $Q^2$  は  $C_1 \sim C_4$  アルキレンを表し、  
 $R^{6a}$  は置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す]で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

9. 前記一般式(1)で表される化合物が1,2-ジヒドロ-4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(N-メチルベンジルアミノ)メチル]フェニル]-1-オキソイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロ

キシ-4-[4-[(N-メチル-2-フェニルエチルアミノ)メチル]フェニル]-1-オキシイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(N-メチル-3-フェニルプロピルアミノ)メチル]フェニル]-1-オキシイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(N-メチルシクロヘキシルメチルアミノ)メチル]フェニル]-1-オキシイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキシ-4-[4-[(ピロリジン-1-イル)メチル]フェニル]イソキノリンおよび1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキシ-4-[4-[(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]イソキノリンである請求項1記載の化合物。

10. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とするポリ(ADP-リボース)合成酵素阻害剤。

11. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

12. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等）の予防および／または治療剤。

13. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、炎症性疾患（炎

症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等)の予防および／または治療剤。

14. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等)の予防および／または治療剤。

15. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、糖尿病およびその合併症の予防および／または治療剤。

16. 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、頭部外傷の治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/09332

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/24, 401/10, 401/12, A61K31/472, 31/4725, 31/496,  
31/5377, A61P3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 17/02, 19/02, 25/00,  
25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D217/24, 401/10, 401/12, A61K31/472, 31/4725, 31/496,  
31/5377, A61P3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 17/02, 19/02, 25/00,  
25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/11628 A1 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.), 11 March, 1999 (11.03.99), Full text & JP 2002-511888 A & AU 9892991 A & EP 1012145 A1 & ZA 9808011 A & US 6197785 B1 & US 6380211 B1 & US 6426415 B1	1-16
A	US 4897391 A (SCHERING CORP.), 30 January, 1990 (30.01.90), Full text (Family: none)	1-16
A	EP 355750 A1 (WARNER-LAMBERT CO.), 28 February, 1990 (28.02.90), Full text & JP 2-124874 A & US 5177075 A	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
09 October, 2003 (09.10.03)

Date of mailing of the international search report  
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP03/09332

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 02/094790 A1 (Mitsubishi Pharma Corp.), 28 November, 2002 (28.11.02), Full text (Family: none)	1-16

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D217/24, 401/10, 401/12, A61K31/472, 31/4725, 31/496, 31/5377, A61P3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 17/02, 19/02, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/00, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D217/24, 401/10, 401/12, A61K31/472, 31/4725, 31/496, 31/5377, A61P3/10, 9/00, 9/10, 13/12, 17/02, 19/02, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/11628 A1 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 1999. 03. 11, 全文 & JP 2002-511888 A & AU 9892991 A & EP 1012145 A1 & ZA 9808011 A & US 6197785 B1 & US 6380211 B1 & US 6426415 B1	1-16
A	US 4897391 A (SCHERING CORPORATION) 1990. 01. 30, 全文 (ファミリーなし)	1-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 10. 03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新 留 素 子

4 P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 355750 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 1990. 02. 28, 全文 & JP 2-124874 A & US 5177075 A	1-16
PA	WO 02/094790 A1 (三菱ウェルファーマ株式会社) 2002. 11. 28, 全文 (ファミリーなし)	1-16